

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

Unter Mitarbeit von

R. Dittler, Marburg a. d. L. - A. Jarisch, Innsbruck - L. Lendle, Göttingen - H. Lieb, Graz
H. Lullies, Homburg a. d. Saar - H. Schaefer, Bad Nauheim - F. Scheminzky, Innsbruck
H. Schriever, Mainz - E. Schütz, Münster - H. Weber, Tübingen - K. Wezler, Frankfurt/M.
E. Wöhlisch, Würzburg

herausgegeben von

A. W. FORST - A. HAHN - B. ROMEIS - R. WAGNER

103. BAND · 2. HEFT

1950



URBAN & SCHWARZENBERG · MÜNCHEN UND BERLIN

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

Inhalt von Band 103, Heft 2

<i>Wezler, Karl</i> , Otto Frank zum Gedächtnis (mit 1 Abbildung)	91
<i>Jung, Richard</i> , Walter Eichler †	123
<i>Krüger, P.</i> und <i>H. Hanisch</i> , Spannungsmessungen der Acetylcholincontraktion bei tetanischen und tonischen Skelettmuskeln der Anuren (mit 3 Abbildungen und 2 Tabellen)	127
<i>Greven, Kurt</i> , Zur experimentellen Definition des „Tonus“-begriffes der glatten Muskulatur (mit 10 Abbildungen)	139
<i>Dirscherl, W.</i> und <i>H. Wiesener</i> , Zur Frage der biologischen Wirkung des Acetoinis und verwandter α -Oxyketone (mit 4 Abbildungen und 5 Tabellen)	167
<i>Wagner, Richard</i> , Ein Harnblasen-Tonometer für den Gebrauch am Menschen (mit 9 Abbildungen und 2 Tabellen)	179
<i>Reichel, Hans</i> , Über die Elastizität des kontrahierten Muskels (mit 4 Abbildungen und 1 Tabelle)	199

Schriftleitung: Prof. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Tel.: 20 1 02.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis,
von Arbeiten physiologischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstr. 11, Tel.: 34 3 35,
von Arbeiten physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Amandus Hahn, Physiologisch-Chemisches Institut, München 15, Pettenkoferstr. 11, Tel.: 34 3 35.
von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 7, Tel.: 73 8 35.

Manuskripte: Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmitteilungen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmitteilungen 2 Druckseiten nicht überschreiten.

Die Manuskripte sind einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen müssen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Literaturangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich, wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Name der Zeitschrift in wissenschaftlicher Abkürzung, Band, Seite, Jahreszahl. Bei Literaturangaben von Büchern folgen auf den Verfassernamen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Verlag, Jahreszahl, Seite.

Honorar: Das Honorar beträgt DM 40.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

Sonderdrucke: Die Verfasser erhalten gemeinsam 40 Sonderdrucke unberechnet. Darüber hinaus werden Sonderdrucke zu einem Unkostenbeitrag angefertigt, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt ist.

Erscheinungsweise: Die Zeitschrift erscheint vierteljährlich. Jeweils 4 Hefte bilden einen Band. Jedes Heft hat einen Umfang von durchschnittlich 10 Druckbogen.

Bezugspreis: Jedes Heft wird im Rahmen des Band-Abonnements einzeln berechnet.

Der Verlag behält sich für die veröffentlichten Beiträge alle Rechte, auch die des Nachdruckes gegen Quellenangabe, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vor.

Printed in Germany by Akademische Buchdruckerei F. Straub, München

Preis dieses Heftes: im Abonnement DM 15.30, einzeln DM 17.—



Digitized by the Internet Archive
in 2024



Phot. Al. Widmann, München

Otto Frank

Otto Frank zum Gedächtnis

Von Karl Wezler (Frankfurt/Main)

„Die Hauptsache ist, daß man ein großes Wollen hat und Geschick und Beharrlichkeit besitzt, es auszuführen.“

J. W. Goethe am 17. 2. 1832.

In der dunkelsten Stunde des Vaterlandes, am 12. November 1944, als sich in den grauenvollen Bombennächten der deutschen Städte der Untergang des Abendlandes ankündigte, schloß *Otto Frank* für immer die Augen, die bereits seit geraumer Zeit ihre alte Leuchtkraft eingebüßt hatten. Der Tod erlöste den bald 80 jährigen Greis von quälenden Altersgebrechen und nahm ihn in seine tröstenden Arme. Wollte er ihm weiteres Leid ersparen? Nach dem Verlust seines kultivierten Heimes sollte *Frank* die vollständige Zerstörung seines Instituts zwei Monate später nicht mehr erleben. Die Gewißheit der Niederlage und des Zerfalls des Reiches, die er seit Jahren in sich trug, nahm er mit in das Grab. Über diesem könnten die Worte stehen, die einst *Ludwig Thoma*, ein Lieblingsdichter *Otto Franks*, sich für das eigene Grabdenkmal bestimmt hatte: „Wer die Heimat so geliebt hat wie ich, den kann ihre Erde nicht drücken!“

In geruhsamen friedlichen Zeiten wäre es dem Heimgegangenen wohl vergönnt gewesen, die kurze Spanne bis zum 80. Geburtstag noch zu überbrücken, um zu diesem Jubelfest die dankerfüllten Glückwünsche seiner Schüler und und Freunde entgegenzunehmen und auch jene Zeichen der Achtung einer wissenschaftlichen Mitwelt, die jedem unvergänglichen Lebenswerk gezollt werden.

Lebenslauf

Otto Frank wurde am 21. Juni 1865 als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. *Georg Frank* in Groß-Umstadt im Odenwald geboren, wo er die Volks- und Realschule besuchte, um an Ostern 1880 an das Gymnasium seiner heimatlichen Residenz Darmstadt überzutreten, das er 1884 mit dem Abitur verließ. Das medizinische Studium in München und Kiel schloß er am 5. 4. 1889 mit der ärztlichen Approbation in München ab. Mit Gründlichkeit und Vielseitigkeit strebte er sogleich danach, seine wissenschaftliche Ausbildung für die Naturforschung zu vervollständigen. Im Sommer-Semester 1889

studierte er in Heidelberg Chemie und Mathematik, desgleichen im Wintersemester 1889/90 in Glasgow, im Sommersemester 1890 in München Chemie und Anatomie, im Wintersemester 1890/91 in Straßburg Physik, Mathematik und Zoologie. So vorgebildet für die Physiologie ging er 1891 zu C. Ludwig, in dessen Leipziger Laboratorium damals Schüler aus der ganzen Welt ihre Grundausbildung in einer Wissenschaft suchten und fanden, die sich seit der Mitte des Jahrhunderts zu einer *Experimental*-Wissenschaft vom Leben entwickelt hatte. Als Schüler C. Ludwigs verbanden ihn sei es durch gemeinsame Lehrjahre, sei es durch das geistige Erbe des Meisters enge Beziehungen oder Freundschaft zu Männern wie J. v. Kries, M. v. Frey, R. Tigerstedt, Johanson, Einthoven, J. P. Pawlow, E. H. Starling, Mosso, L. Asher, die sich zu seiner Zeit in ihren Heimatländern zu hohem wissenschaftlichen Range emporarbeiteten.

Am 1. 1. 1892 übertrug ihm C. Ludwig eine Assistentenstelle. Im Februar des gleichen Jahres promovierte er, erst 3 Jahre nach seiner Approbation. C. Ludwig erkannte offenbar bald die besondere geistige Struktur dieses Schülers; denn er äußerte einmal zu ihm: „Frank, Sie arbeiten an sich selbst herum. Sie werden etwas erreichen.“ Am 1. 4. 1894 übernahm Frank eine Assistentenstelle bei C. Voit in München und habilitierte sich hier noch im Jahre 1895 mit seiner Arbeit: „Zur Dynamik des Herzmuskels“. Er hatte einen „aus der Fülle seiner Genialität schaffenden“ Lehrer gegen ein Vorbild ausgetauscht, das seine „minutiöse methodische Genauigkeit auf die Schüler übertrug“ (A. Hahn)¹.

Bei Carl Voit stand er neben Max Cremer, W. Prausnitz, Friedrich v. Müller, Erwin Voit und Max Rubner in den Laboratorien, die als ausländische Gäste u. a. F. Benedict und Graham Lusk aufnahmen, die Begründer der Lehre vom Stoffwechsel in U. S. A. Der Geist der hier wehte, findet einen treffenden Ausdruck in den Worten, die Graham Lusk in seinen Erinnerungen² den Lehrjahren in Deutschland gewidmet hat: „Ich konnte nach Amerika eine Menge von zu jener Zeit dort unbekannten Kenntnissen heimbringen. Die Grundsätze der Methoden des wissenschaftlichen Fortschritts sind ewig. In großem Maße wurden sie von den Deutschen geschaffen. Der wissenschaftliche Fortschritt hängt nicht von der Beredsamkeit ab, er hängt ab von Arbeitern im Laboratorium. Ein Laboratorium ist wie eine auf einen hohen Hügel gebaute Stadt. Solch ein Laboratorium war das von Carl Voit“.

Am 30. 12. 1902 erhielt Frank den Titel und Rang eines a. o. Professors. Im Juni 1905 folgte er einem Rufe als o. ö. Professor auf den Lehrstuhl für Physiologie der Universität Gießen. Dort war Arthur Weber sein Schüler, der später im balneologischen Universitäts-Institut Bad Nauheim sein Leben der Aufgabe gewidmet hat, Grundsätze und Methoden Otto Franks dem kranken Menschen dienstbar zu machen.

Nur schwer rang sich Frank im Jahre 1908 den Entschluß ab, aus Gießen dem Rufe als Nachfolger Carl Voits nach München zu folgen. Er wußte nur zu gut, schon aus Warnungen Carl Ludwigs, der auch in seinem Briefwechsel

mit *Emil Du Bois Reymond* dieser Sorge Worte verliehen hat, daß er an die verantwortliche Führerstelle eines großen wissenschaftlichen Instituts einer der größten Universitäten gestellt, einen erheblichen Teil seiner besten Kräfte für Aufgaben würde verzehren müssen, die seiner ursprünglichen Berufung als Forscher zuwiderlaufen mußten. Er sah darin wie *C. Ludwig* keine geringe Gefahr für die Zukunftsleistung unserer Universitäten. Doch zog ihn gewiß die Tradition des Münchener Institutes, die freie Atmosphäre der Stadt am Rande der Alpen und die urwüchsige Lebensart des bayerischen Volkes an die Stätte seiner Studienjahre zurück. Rufe an andere deutsche Universitäten konnten ihn später nicht mehr zur Preisgabe des von ihm umgestalteten und erweiterten Institutes verlocken. Er blieb München bis zu seiner Emeritierung im Jahre 1934 treu. Allzusehr hatte er durch beißende Kritik in seiner Vorlesung und in der weiteren Öffentlichkeit die neuen politischen Machthaber gereizt; sie ließen ihn durch zwangsweise Emeritierung ihre Macht spüren. Doch dies erreichten sie nicht, daß *Otto Frank* sich unter seinem früheren Schüler *Philipp Broemser*, der die Nachfolge antrat, nicht immer noch als Herr in „seinem“ Institut gefühlt hätte, wenn er sich auch bald mit den Vorzügen des *otium cum dignitate* eines Emeritus befreundete. Täglich kam er noch wie früher zur Arbeit in seine Laboratorien, bei deren apparativer Ausstattung ihm *Broemser*s Großzügigkeit und Respekt vor dem eigenen Lehrer kein Hindernis in den Weg legte.

Seit 1909 gehörte Frank als außerordentliches, seit 1912 als ordentliches Mitglied der bayerischen Akademie der Wissenschaften an, wo er neben *Röntgen* und später *W. Wien*, neben *Göbel* und *Richard Hertwig*, neben *Willstätter* und *Wieland*, vor allem aber an der Seite von *Sommerfeld* die Luft der exakten Naturwissenschaften atmen konnte, die er in seiner medizinischen Fakultät nicht immer in der ihm gemäßen Konzentration fand, so bedeutende Vertreter ihrer Disziplinen auch diese Fakultät damals zierten; man denke an *F. v. Müller*, *Kraepelin*, *M. v. Gruber*, *Meinhard v. Pfaunder*, später auch *Walter Straub*.

Im Jahre 1935 konnte Frank den 70. Geburtstag feiern, wozu ihm die Schüler und Freunde eine von der Künstlerhand *B. Bleekers* modellierte Büste widmeten. Er erlebte noch in voller geistiger Frische seinen 75. Geburtstag inmitten der ersten von Fanfarenschlägen erfüllten Phase des Krieges, die ihn von seinen Zweifeln und seiner Sorge nicht zu befreien vermochte. Er überlebte seinen Schüler und Nachfolger *Philipp Broemser* und sah noch in *Richard Wagner* einen zweiten seiner Schüler die Leitung des Institutes übernehmen. Dann schwand mit den sich tiefer senkenden Schatten des Völkermordens auch seine bis ins hohe Alter kaum je getrübtte Gesundheit und Kraft und er rüstete sich, in den Todesnachen zu steigen, um das Ufer der jenseitigen Welt zu erreichen.

Wissenschaftliches Werk

„Dies alles sind nur Vorbedingungen seiner Aufgabe: Diese Aufgabe selbst will etwas anderes - sie verlangt, daß er Werte schaffe“

Nietzsche in „Jenseits von Gut und Böse“
Aph. Nr. 211

Otto Frank verscrieb sich der Physiologie zu einem Zeitpunkt, da sie eben eine bedeutungsvolle Phase ihrer Entwicklung durchschritten hatte. Um die Mitte des neunzehnten Jahrhunderts hatte sie sich in einer mächtigen Bewegung, die in Deutschland von *J. R. Mayer* entfacht und in erster Linie von *Emil Du Bois Reymond*, *Carl Ludwig* und *Hermann v. Helmholtz* getragen wurde, aus den Fesseln der alten Lebenskraftlehre gelöst, in deren Bann noch *Johannes Müller* gestanden hatte. Mit dem letzten Jahrzehnt klang diese erste klassische Periode aus; die Herrschaft des Experimentes war nun unbestritten gesichert; die Erfahrung und nur sie allein konnte letzten Endes über Wert oder Unwert, damit über die Lebensdauer von Theorien entscheiden. Dieser Grundsatz war Allgemeingut der Physiologen geworden und hatte eine große Zahl gleichgesinnter Forscher wie *R. Heidenhain*, *v. Brücke*, *A. Fick*, *C. Voit* und *E. Pflüger* auf den verschiedensten Arbeitsgebieten von Erfolg zu Erfolg geführt. Mit äußerster Verstandesschärfe wurde in die Tiefe der Probleme geleuchtet, unter stärkster Anspannung der Logik deduziert und — polemisiert, die Gültigkeit der Voraussetzungen der Theorien wurde überprüft, die Ergebnisse der Experimente methodisch kritisiert und die Richtigkeit der Folgerungen mit der wachen Skepsis des echten Forschers bezweifelt. Hier traten die ewig wahren Grundsätze der Methode des wissenschaftlichen Fortschrittes, von denen *Graham Lusk* spricht, fast in jeder Publikation offen zutage. Wie flach nimmt sich vielfach das heutige Denken in der Physiologie gegenüber jener klassischen Gründerperiode aus. Es gilt ein Erbe zu hüten!

Die „messende Verfolgung der physiologischen Vorgänge und der freigesetzten Experimente — unter Beiseitesetzung allen Vorurteils —“ (*H. Koenen* ³⁾) war wie in der Experimentalphysik so auch in der Experimentalphysiologie die erste Aufgabe geworden. Kein Wunder, daß Otto Frank, obwohl ähnlich wie sein großes Vorbild *H. v. Helmholtz* mehr zum Physiker geboren, als Mediziner den Weg zur Physiologie beschritt. War doch damals die Physiologie der Physik gegenüber noch keineswegs in die Rolle der nur empfangenden Schwesterwissenschaft gedrängt. Es sollte sich zeigen, daß die Hauptaufgabe, vor die sich Frank in der Physiologie bald gestellt fühlte und die er mit dem Rüstzeug der Physik zu meistern gedachte, in ihrer Lösung auch wertvolle Früchte für die reine Physik abwarf.

Das erste von Frank bearbeitete Problem betraf die *Resorption der Fette im Darm*. Es galt, die damals umstrittene Frage zu lösen, ob Fett bei der Resorption die Darmepithelien unverändert passieren könne oder nach vorausgegangener Spaltung in Form der Spaltprodukte zur Resorption gelange. Mit origineller Methodik, die heute im Zeitalter der Isotopenmarkierung von Stoffen zwecks Verfolgung ihres Weges im Organismus ganz mo-

dern anmutet, brachte er eine Entscheidung, die mit dem Ergebnis histologischer Untersuchungen anderer Forscher durchaus übereinstimmte. Nach Verfütterung quasi körperfremder Fettsäure-Ester — zuerst von Palmitinsäure — Äthylester, dann von Monoglyzeriden — an Hunden fand er im Ductus thoracicus keine Monoglyzeride, sondern nur Triglyzeride. Letztere mußten also in der Darmwand nach vorausgegangener umfangreicher Spaltung der Monoglyzeride synthetisiert worden sein. Frank folgerte, daß „alles Fett im Darm gespalten werden muß, bevor es resorbiert werden kann“, und stellte alsbald fest, daß *E. Pflüger* diese Lehre übernahm und propagierte. Schon die erste Arbeit dieser Reihe, welche die Resorption der Fettsäuren unter Umgehung des Brustganges betraf, hatte *Carl Ludwigs* Anerkennung in solchem Maße gewonnen, daß er Frank vorschlug, sich mit dieser Publikation in Leipzig für physiologische Chemie als Nachfolger von *Drexel* zu habilitieren.

Doch drängte Franks Hauptinteresse in eine Richtung, die ihn infolge der unvermeidlich erwachenden Kritik an einzelnen Methoden *Carl Ludwigs* mit seinem Lehrer in Konflikt zu bringen drohte und wohl seinen raschen Wechsel an das Institut von *C. Voit* veranlaßte. Dort erst erwarb er mit seinen Untersuchungen „*Zur Dynamik des Herzmuskels*“ die *Venia legendi*. Darin hatte er sich zum Ziele gesetzt, die mechanischen Leistungen des Herzmuskels „so viel als möglich in Beziehung zu bringen zu den bereits — zumal durch die Arbeiten von *A. Fick*, *J. v. Kries* und *Blix* — bekannten Erscheinungen des Skelettmuskels“. Dieses Ziel wurde von den Ergebnissen weit überschritten; denn tatsächlich stellt die Arbeit ein ganzes Forschungsprogramm für die Behandlung der wichtigsten mechanischen Probleme der Herztätigkeit und des Kreislaufs auf, mit wertvollsten Hinweisen auf die Lösungsmöglichkeiten.

In dem künstlichen Kreislauf für das ausgeschnittene Kaltblüterherz wurde eine eigene *rationelle Methode zur Untersuchung der Herzdynamik* unter genau definierten Arbeitsbedingungen des Organs entwickelt, die geradezu eine Weiterbildung für das empfindlichere Warmblüterherz herausforderte. Diese wurde von Frank selbst später vorgenommen und zwar für das Igelherz und befruchtete auch die Untersuchungen *H. Straubs*⁴, eines Schülers von Frank, über die Dynamik des Warmblüterherzens. Durch *E. H. Starling* und seine Schule fand sie dann in Form des Herzlungenpräparates die allgemein verbreitete Ausgestaltung, wenn auch erst *R. Knebel*⁵ aus der Frankschen Schule bedenkliche Fehlerquellen der Starlingschen Anordnung beseitigte und mit seiner methodischen Kritik dieses Verfahrens den Forderungen Franks gerecht wurde.

In den Versuchen selbst hat Frank nicht nur den Verlauf der isometrischen (Spannungs-) und isotonischen (Verkürzungs-)Kurven des Vorhofs und Ventrikels in Abhängigkeit von der Größe der Anfangsfüllung bzw. -spannung und von der Überlastung analysiert, sondern bereits die Wirkung des elastischen Widerstandes im angeschlossenen künstlichen Kreislauf auf die Druck- und Volum-Verhältnisse des Herzens und des arteriellen Systems unter verschiedenen Bedingungen der Füllung und Überlastung in den

Hauptzügen beschrieben. Als wichtigstes Ergebnis bezeichnet Frank selbst die Feststellung, daß der Herzmuskel im Prinzip den Gesetzen des Skelettmuskels folgt und daß bei dem Herzmuskel ebensowenig wie beim Skelettmuskel für jeden Moment seiner Tätigkeit eine einfache von vornherein gegebene Beziehung zwischen Länge und Spannung besteht, sondern daß für diese Beziehung auch die mechanischen Verhältnisse maßgebend sind, unter denen der Muskel *vor* diesem Zeitpunkt seine Tätigkeit ausgeübt hat, d. h. also die Vorgeschichte der jeweiligen Aktion.

Die Ergebnisse und methodischen Erfahrungen dieser analytischen Arbeit lieferten Frank die Grundlage für weitere Untersuchungen über die *Wirkung der Herznerven und pharmakologischer Stoffe auf die Herztätigkeit*. Er stellte die Richtlinien auf, die bei der Erforschung solcher Beeinflussungen der „normalen“ Herztätigkeit befolgt werden müssen; der Pharmakologe *Walter Straub*⁶ hat sie sich teilweise zu Nutzen gemacht. An einigen Beispielen, der Vaguswirkung, Digitalis- und Coffeinwirkung lehrte Frank das methodische Vorgehen und die auftretenden Zustandsänderungen des Herzens im einzelnen.

In dieser und einer weiteren Abhandlung über „Isometrie und Isotonie des Herzmuskels“ wurde erstmals die Darstellung der *Gleichgewichtskurven des Herzens* (Ruhedehnungskurve, Kurve der isotonischen und isometrischen und der Unterstützungsmaxima) im Druck-Volum-Koordinatensystem nach Messungen am Kaltblüterherzen gegeben. Diese Kurven erlauben sozusagen mit einem Blick eine Übersicht über sämtliche möglichen Zustandsänderungen und Tätigkeitsformen des Herzens in mechanischer Hinsicht; sie sind zur Grundlage für die Beurteilung der veränderten Leistung des ermüdeten⁷, alternden⁸ und insuffizienten⁹ Herzens geworden und bilden auch den Ausgangspunkt für die inhaltsreichen Arbeiten *H. Reichels*¹⁰ über die quantitativen Beziehungen zwischen Länge und Spannung, Volumen und Druck sowie über die innere und äußere Arbeit des Skelett- und Herzmuskels.

Nicht nur implicite sind in den Arbeiten Franks zur Herzdynamik die sog. „*Gesetze der Herzarbeit*“ schon enthalten, die Jahrzehnte später am Herzlungenpräparat des Warmblüters wiedergefunden worden (*E. H. Starling*¹¹) und besonders in der angelsächsischen Literatur nur mit Starlings Namen verbunden sind. Gerechterweise sollte man nach einem Vorschlag von *H. Gremels*¹² von dem „Frank-Starlingschen Gesetz der Herzarbeit“ sprechen. Erst in einer späteren Arbeit über „Die Grundform des arteriellen Pulses“ wurden die einzelnen, *die Größe der Herzarbeit bestimmenden Summanden* — insgesamt 7 — näher und wohl erschöpfend erörtert, ebenso die für eine Bestimmung notwendigen Beobachtungen und schließlich in der *Konstruktion eines Herzindikators*, der die Volumänderung des Herzens als Funktion der gleichzeitigen Druckänderungen unmittelbar optisch aufzeichnen gestattet, die Methode für eine direkte Ermittlung von Arbeitsdiagrammen des isolierten Herzens entwickelt, wie sie m. W. im Prinzip von *Blix*¹³ am Skelettmuskel angewandt worden war.

Wohl schon im Laboratorium *Ludwigs*, sicher aber im Laufe seiner eigenen Versuche am Froschherzen hatte O. Frank die *begrenzte registriertechnische Leistungsfähigkeit der zur Verfügung stehenden Instrumente*, der Manometer und Volumregistrierer *erkannt*. In der Einleitung zur „Kritik der elastischen Manometer“ legt er geradezu ein Bekenntnis seines von allem Anfang an wachen Gewissens ab: „Trotzdem ich bei der Konstruktion dieser Apparate große Sorgfalt auf diesen Punkt gelegt hatte, ... konnte ich das Gefühl der Unsicherheit über die Zuverlässigkeit der mit diesen Apparaten erhaltenen Aufzeichnungen nicht los werden.“ An anderer Stelle¹⁴ betont er, wie verhängnisvoll es wäre, die Kritik der physiologischen Methodik als Beckmesserei anzusehen und etwa zu verkennen, daß ihre Bedeutung auf der gleichen Linie liege wie die Verbesserung der Auflösungsvermögen der optischen Instrumente, die *Abbés* Verdienst bleibt, oder die Verbesserung der Evakuierung von Röhren, die zur Entdeckung der Röntgenstrahlen geführt hat.

Hatten C. *Ludwig* mit seinem den Blutdruck auf ein Kymographion registrierenden Manometer und *Helmholtz* mit seinem Myographion das von *James Watt* und *Thomas Young* erfundene autographische Verfahren in die physiologische Methodik eingeführt, so blieb es Otto Frank als eine seiner großen Lebensaufgaben vorbehalten, die *physiologische Registriertechnik* an Haupt und Gliedern *theoretisch und konstruktiv* nicht etwa nur zu *reformieren*, vielmehr überhaupt erst auf eine streng wissenschaftliche Grundlage zu stellen. Er beschritt damit einen Weg, auf den auch sein Freund *Einthoven* bei der Untersuchung der elektrischen Tätigkeitsäußerung des Herzens gedrängt wurde und zwar mit dem Erfolg der Konstruktion des Saitengalvanometers. Freilich stellte sich Frank seine Aufgabe von Anfang an allgemeiner und mit der Zeit immer umfassender. Er konnte die Übernahme einer solchen Aufgabe nur wagen dank einer eingeborenen technischen, physikalischen und mathematischen Begabung, die es ihm nicht allzusehr erschwerte, sich die Elemente der höheren Analysis anzueignen und noch im späteren Alter als *Autodidakt* fast in die *höchsten Gefilde der mathematischen Methoden* zur Behandlung schwieriger physikalischer und physiologischer Probleme vorzudringen. In der Hauptsache blieb die Mathematik für ihn das rationelle Werkzeug und die beste Ausdrucksform zur Formulierung physikalischer Zusammenhänge. Sie war ihm weniger Selbstzweck im Sinne einer „Mathematisierung der Wissenschaft“, um mit *Max Bense*¹⁵ zu sprechen, obwohl er stark zu der „Interpretation einer Theorie in mathematischer Präzisionssprache“ neigte. Es ging ihm in Wirklichkeit mehr um das Entdecken durch Messen und durch die mathematische Beziehung gemessener Größen. Eine nur phänomenologische Forschungsweise lag ihm nicht; vielleicht erachtete er ihre Zeit in der Physiologie schon als abgelaufen. Auch *Helmholtz* hatte sich die klassische Mechanik und Mathematik angeeignet, ohne je mathematische Vorlesungen gehört zu haben.

Unvergänglich bleibt der Bau, den Frank in stetiger Arbeit und in bewunderswerter Folgerichtigkeit mit der *theoretischen Entwicklung, der kritischen Überprüfung und dem konstruktiven Ausbau fast der gesamten phy-*

siologischen Registriermethodik seiner Zeit errichtet hat. Es begann mit der berühmt gewordenen „Kritik der elastischen Manometer“ auf 168 Seiten im Jahre 1903 und endete publizistisch etwa 1930 mit einer Untersuchung über die „Erzeugung von Manometerausschlägen durch Bewegung des Manometerrohres (Erschütterungen)“, die z. B. bei der Aufnahme von Ventrikeldruckkurven oder bei dem neuen Verfahren der Katheterisierung des Herzens in situ von praktischer Bedeutung werden können. Dazwischen liegen etwa 3 Dutzend Einzelabhandlungen, die sich mit der Theorie bzw. rationalen Konstruktion der verschiedensten Registriergeräte befassen, angefangen vom Schreibhebel und Registrierspiegel über die Membran bis zu mannigfaltigen technischen Formen von Manometern (Gravitations-, Membran-, Kolben-, Feder-, Hebelmanometer), zu den Sphygmographen, Kardiographen mit ihren Lufttransmissionssystemen, weiter zu den Volumschreibern, Tachographen und stromstärkemessenden Instrumenten (optisch registrierende Stromuhr, opt. Strompendel, Pitot-Röhren und Venturi-Rohr mit Differentialmanometer).

Daß jeder neue Gedanke und jeder Fortschritt sich nur im Kampf gegen überkommene Anschauungen und oft tief verwurzelte Vorurteile durchsetzen kann, sollte auch Frank erfahren. Gerade für seine uns heute allzu selbstverständlich erscheinende Manometertheorie, in welcher von Anfang an die für die Leistung wesentliche *Bedeutung* der Empfindlichkeit, der *Eigenschwingungszahl* und der Dämpfung des Instrumentes erscheint, sowie der konstruktiv so fruchtbare *Begriff der „Güte“* entwickelt wurde, hatte Frank jahrelang Polemiken geführt. Er focht sie mit unnachsichtlicher Schärfe durch und mit einem Blick für die Blöße des Gegners, die unseren zarteren Nerven vielleicht nicht mehr ganz entsprechen mag, jedenfalls aber der Sache selbst dienlich war und damit vor den Forderungen der Wissenschaft gerechtfertigt erscheint.

Im Jahre 1911 erschienen in Tigerstedts Handbuch der physiologischen Methodik auf mehr als 400 Seiten zusammenfassende Darstellungen der *Prinzipien und der technischen Hilfsmittel der graphischen und optischen Registrierung*, sowie der Theorie und der technischen Konstruktionen der speziellen hämodynamischen Meß- und Registrierinstrumente und Methoden, die nicht nur den damaligen Stand festhalten, sondern bis heute noch nicht in ihrem methodischen Wert ausgeschöpft sind. Wertvollste, praktisch auch heute noch wichtige Früchte dieser registriertheoretischen Arbeiten sind ferner die Abhandlungen über die „Prinzipien der Schallregistrierung“, über die „Rußschreibung“ und über die „Theorie der elektrischen Transmission“.

Bei seiner Entwicklung der Manometertheorie knüpfte Frank an die Untersuchungen von *J. v. Kries* und *M. v. Frey* an, die sich ebenfalls mit der Kritik von Manometern und Pulsschreibern befaßt hatten — die Aufgabe lag also im Zuge der Zeit —, vor allem aber an die wegweisenden Arbeiten von *Seebeck* und *E. Mach*¹⁶ über die Gesetze des Mitschwingens. Gar bald erkannte er, daß die spezielle Behandlung der Theorie der verschiedensten Instrumente wesentlich erleichtert würde durch den *Ausbau einer allgemein*

gültigen physikalischen Theorie der erzwungenen Schwingungen. Er schuf sie nach ersten eigenen Ansätzen in Zusammenarbeit mit seinem Schüler *Ph. Broemser*, dem er in seiner Habilitationsarbeit^{17a} und in Abderhaldens Handbuch der biologischen Methodik^{17b} eine zusammenfassende Darstellung der neuen Theorie überließ. Wie auch *Ranke*¹⁸ in seinem Nachruf auf Broemser feststellt, ist die Theorie als ein Geschenk der Physiologie auch an die Physik und Technik Allgemeingut geworden, wenn sie sich auch auf dem Gebiet der elektrischen Registrierung formal noch nicht durchgesetzt hat.

Die Theorie ermöglicht auch die *Korrektur der Kurven* nach strengen Grundsätzen, wenn die Kurven mit einem Instrument unzureichender Registrierleistungen aufgezeichnet sind. Für die praktischen Aufgaben der Entwicklung der Statik und Dynamik der komplizierteren Registriersysteme, die fast immer Systeme von mehreren Freiheitsgraden mit elastischer oder Trägheitskoppelung sind (Hebel-, Platten-, Federmanometer, Sphygmographen und Lufttransmissionen usw.), ergab sich die Notwendigkeit einer strengeren Behandlung nach dem *Prinzip der gekoppelten Schwingungen*. In mehreren Abhandlungen vor der Bayerischen Akademie der Wissenschaften und in der *Z. f. Biol.* zeigte Frank, daß diese und eine Reihe anderer physiologischer Probleme z. B. die Schwingungen der Luft in Vokalräumen und in ungleich weiten Röhren, Membranschwingungen, das schalleitende System des Ohres sich mit dem Prinzip der gekoppelten Schwingungen von Anordnungen mit mehreren Freiheitsgraden lösen lassen. In der Anlage der allgemeinen Theorie der gekoppelten Schwingungen nahm er von vornherein auf die Erfordernisse der experimentellen Untersuchungen Rücksicht z. B. durch die Wahl praktisch leicht bestimmbarer Konstanten.

Dank der Leistung Franks sollte es heute jedem Physiologen und Physiker in Fleisch und Blut übergegangen sein, daß ein Registrierinstrument sämtliche in einem aufzuzeichnenden Vorgang enthaltenen Amplituden nur dann verzerrungsfrei wiedergeben und zur richtigen Messung bringen kann, wenn seine Eigenfrequenz hinreichend hoch liegt. Leider wird in weiten Bereichen besonders der Kreislauf-Pharmakologie noch immer mit dem Hg-Manometer gearbeitet, das u. U. nicht einmal den mittleren Blutdruck richtig zu messen gestattet, geschweige denn die Blutdruckamplitude. Gelegentlich werden sogar heute noch neue optische Manometer empfohlen, deren Eigenfrequenz mit 30–40 Hz diejenigen aus der Ära vor Frank nicht übertreffen. Andererseits verdanken alle nach Frank entwickelten Manometer, z. B. diejenigen von *Wiggers* (1924), *Broemser* (1927), *Hamilton* (1934) ihre „Güte“ der konsequenten Anwendung der Frankenschen Theorie bei der technischen Konstruktion des Instrumentes.

Dies zeigt sich auch bei der Entwicklung der rein elektrischen Manometer (*Garten* (1916), *E. Schütz* (1931), *R. Wagner* (1932)), wo der Vorteil der hohen Eigenfrequenz besonders bei den piezoelektrischen Instrumenten von *Langevin* und *Gomez* (1933), *Mc Loed* und *Cohn* (1941) in die Augen springt. Ihre entscheidende Bedeutung hat sich aber nicht minder bei den auf dem induktiven (*Wetterer* (1944)) oder kapazitiven Übertragungsprinzip (*Warburg*¹⁹ und *A. T. Hansen* (1949)) beruhenden elektrischen Manometerkonstruktionen erwiesen. Eben erst hat *Hansen*

gezeigt, daß auch bei der modernen Methode der Katheterisation die Franksche Manometertheorie unentbehrlich ist, will man nicht verhängnisvoll in die Irre gehen.

Schließlich werden auch die neueren Methoden zur Registrierung des Blutdrucks am Hund ohne Narkose ^{20, 21} und am Menschen ²² nicht nur registriertechnisch den Forderungen der Frankschen Theorie gerecht, sondern auch dem höheren, ebenfalls schon von Frank verfochtenen Grundsatz, daß die *Rückwirkung der Meßmethode* nie das Resultat selbst gefährden dürfe. Eine solche, den zu messenden Vorgang oft genug gröblich entstellende Rückwirkung bringt aber jede Narkose mit ihrer u. U. 10—20 fachen Erhöhung aller nervösen Schwellen in den Versuch und auch jede eingreifende Operation, welche die natürlichen Verhältnisse grob verändert.

Man würde ein völlig falsches Bild von den wissenschaftlichen Absichten Otto Franks gewinnen, wenn man auf Grund dieser Schilderung glauben wollte, es sei Frank „nur“ um die Theorie gegangen und er sei einem unausweichlichen Trieb zu theoretischen Entwicklungen gefolgt. Das Gegenteil ist richtig! Er ging aus vom Experiment, empfand überall die Mängel der Methoden, erkannte klar die Notwendigkeit, sie abzustellen und entzog sich trotz aller Mühe dieser Aufgabe nicht. Sein Weg sollte ihn dereinst in die Praxis des eigentlichen physiologischen Experimentes zurückführen. Dies war sein Ziel, das er häufig ausgesprochen hat: „Selbstverständlich muß jedoch die Ausbildung einer Methode nicht Selbstzweck bleiben, sondern die Methode muß wirklich der Forschung dienen“, so sagt er 1911 in der „Hämodynamik“ auf Seite 2. „Ob das aber sogleich oder in einem späteren Zeitpunkt geschieht, ist für die Beurteilung des Wertes der Methode gleichgültig.“ So heißt es weiter in Worten, die den tragischen Verzicht des Methodikers auf die praktischen Früchte seiner Arbeit kaum ahnen lassen. Frank hat ihn oft tief empfunden und Näherstehenden diese Empfindungen nicht verschlossen.

Die unmittelbare Nähe zur praktisch-experimentellen Arbeit drückt sich in der manchmal allerdings triebhaft anmutenden Forschungsweise Franks nicht nur darin aus, daß er auf fast allen einzelnen Gebieten *seine theoretischen Grundsätze* der Methodik *in neuen* oder wesentlich verbesserten *Konstruktionen von Instrumenten* praktisch erprobte. Seine Manometer für Rußschreibung und opt. Registrierung, seine opt. Segmentkapsel, seine Sphygmographen mit und ohne Lufttransmission, seine Cardiographen, sein opt. Differentialmanometer sind Instrumente von einer noch heute nicht übertroffenen Güte, wenn auch elektrische Manometer moderner Bauart gewisse technische Vorteile gewährleisten, vor allem eine größere örtliche Unabhängigkeit vom Versuchsobjekt. Auch auf dem Gebiete der Registrierung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes sind die Frankschen Konstruktionen erst durch die Wahl eines ganz anderen Prinzips, der schon von *Faraday* angegebenen induktiven Strömungsmessung überholt worden, nämlich durch den mit direkter Proportionalität registrierenden Induktionstachographen (*E. Wetterer* ²³, *Kolin* ²⁴), nicht jedoch durch irgendeine andere mechanische Konstruktion. Mit der Erfinderfreude des Ingenieurs, der auf dem Prüfstand

sein Werk betrachtet, stand Frank vor einem neuen im Versuch arbeitenden Instrument und ließ das Kind in seiner Seele wieder wach werden, wenn er alle Assistenten, auch diejenigen der physiologisch-chemischen Abteilung des Institutes herbeirief, um sie an seiner Freude und Genugtuung teilnehmen zu lassen.

Eine bleibende praktische Leistung, die wir fast zu übersehen geneigt sind, ist im Bereiche der physiologischen Registrierung die *Durchbildung der opt. Registrierung* vom ersten Photokymographion bis zur selbständigen Ausarbeitung der zweckmäßigsten photographischen Eigenschaften des Registrierpapiers. Hierzu widmete er sich jahrelang der Photometrie und Sensitometrie. Alles, was Frank anfaßte, schien dem Außenstehenden Selbstzweck geworden zu sein und nur schwer konnte er verstehen, daß das doch für Frank nicht zutraf. Es war nur die tiefe Gründlichkeit dieses Forschergeistes, die auch in scheinbaren Nebensächlichkeiten nichts dem Zufall oder Glück überlassen wollte und die Grenze des noch Rationellen zu verwischen schien.

Als Beispiel einer meisterhaften Experimentierkunst wird vielleicht bei manchem Kollegen, der noch in etwas romantischer Art von der Einfachheit der alten Methoden schwärmt, die Arbeit Franks aus dem Jahre 1936 besondere Anerkennung finden, in der durch *gleichzeitige „optische Suspension“ von Sinus, Vorhof und Kammer des Froschherzens* die von Engelmann gegebene Aufstellung der Qualitäten einer Reizung der Herznerven kritisch beleuchtet wird und zur zahlenmäßigen Charakterisierung der Wirkungen die Verhältnisse der Leitfähigkeit, der Frequenz und des Größe des Ausschlages durch die Bildung von Wirkungsquotienten analysiert werden. Mit einer Empfindlichkeit der optischen Suspension, die eine Registrierung der Bewegung der Herzabteilungen bis zu 0,005 mm herab ermöglicht, übertrifft hier Frank durch seine mechanisch-optische Registrierung der Sinuskontraktion sogar die Leistung der Aktionsstromregistrierung des Sinus. Er kann neue Befunde über die Erscheinungen des Herzblocks erheben, der auch nach dem Mechanogramm nicht immer durch Änderung der Leitfähigkeit hervorgerufen wird, und über die besondere Stellung des Vorhofs, der „niemals auch bei größeren Unregelmäßigkeiten allein schlägt“.

Wie Frank zu gegebener Zeit die Früchte seiner methodischen Entwicklungsarbeit sozusagen im Vorbeigehen auf dem Wege zu einem höheren Ziel auch selbst zu pflücken wußte, dafür gab er im „Puls in den Arterien“ 1904 ein Beispiel, das nur als klassisch bezeichnet werden kann und jedem angehenden Physiologen noch heute zum Studium empfohlen werden sollte. In unübertroffener Klarheit ersteht durch die stufenweise vorgenommene Verbesserung des Registrierinstrumentes von 10 bis über 100 Hz Eigenschwingungszahl erstmals *das richtige Bild des Aortenpulses* mit seinen typischen Merkmalen der Vorschwingungen, des steilen Anstieges, der Anfangsschwingung und der Incisur, Merkmalen, die dem Puls erst Charakter verleihen. Am Schluß dieser Arbeit kann das selbstsichere Wort stehen: „Zu einem endgültigen Abschluß ist durch diese Arbeit die Frage nach dem Verlauf der Druckschwankungen in den verschiedenen Teilen des arteriellen

Systems gebracht worden. Dieser Erfolg ist in erster Linie der Theorie der Instrumente zu verdanken.“

Freilich war sich Frank darüber klar, daß der Weg bis zu einer physiologisch-physikalischen Deutung der Genese aller Einzelheiten der zentralen und peripheren Pulse noch weit war. Mit der einwandfreien Aufzeichnung der richtigen Form der Pulskurven war nur eine erste Etappe dieses Weges zu einer vollständigen experimentellen Analyse der arteriellen Pulse erreicht. Die weiteren führten über den Ausbau der *Lehre von der Gefäßelastizität* und der *Theorie der Pulswellen*. Ein neues Kapitel hebt an. An seinem Anfang steht die theoretische *Lehre der endlichen Dehnungen* und an seinem Ende die *praktische Methode der Bestimmung des Schlagvolumens* von Mensch und Tier *auf Grund der Windkesseltheorie und der Wellenlehre*.

Bei seinen Dehnungsversuchen an Gummimembranen und bei dem Versuch, einwandfreie Methoden für die Bestimmung der Elastizität lebender Gewebe, besonders der Blutgefäße, des Skelett- und Herzmuskels zu schaffen, erkannte Frank sehr bald, daß man hierbei mit der gewöhnlichen Elastizitätslehre nicht auskommen würde; kommen bei Gefäßen doch u. U. Dehnungen bis zu 100% vor. Er entwickelte daher schon 1906 im Anschluß an ähnliche Gedankengänge W. Röntgens²⁵ eine *Theorie der endlichen Dehnungen*, in der an Stelle endlich großer Stufen der Kräfte und der Deformation unendlich kleine gesetzt werden, so daß der Elastizitätsmodul durch eine Differentialbeziehung definiert ist. Speziell wurde diese *Theorie* für die *Elastizität der Blutgefäße* ausgebaut, die zu neuen Definitionen aller Grundgrößen der Elastizitätslehre, zu einem mathematischen Ausdruck für die Form der Dehnungskurve und zu Richtlinien für die Aufnahme solcher Kurven, schließlich zur Behandlung der Arterienwand als einer anisotropen Substanz auf der Basis der Lehre der Kristallelastizität führte. Praktisch besonders wichtig war das Ergebnis, daß der für die Fortpflanzung der Puls-welle maßgebende Elastizitätsmodul für Volumdehnung aus den linearen El. Koeffizienten für Quer- und Längsdehnung des Gefäßes entwickelt und damit auch seine Abhängigkeit von dem Dicken-Radiusverhältnis der Wand, den Elastizitätsmoduln, von dem Poissonschen Koeffizienten und von dem Druck im Gefäß analytisch dargestellt werden konnte. So war erst die theoretische Grundlage für die späterhin²⁶ vorgenommenen Versuche gewonnen, aus dem an Tier oder Mensch gemessenen Wert der Pulswellengeschwindigkeit der in situ befindlichen Arterien über den funktionellen Zustand der Arterienwand, über die Einflüsse der glatten Muskulatur der Gefäßwand sowie der Gefäßnerven auf die Dehnbarkeit der Arterien Aufschluß zu gewinnen.

Mit neuen, nach den Forderungen dieser Lehre verbesserten Methoden hat Frank mit seinen Schülern die *Elastizitätsverhältnisse der Blutgefäße experimentell geprüft* und neuartige Ergebnisse über den spezifischen Unterschied zwischen der Elastizität von Arterien und anderen organischen Körpern, über das Verhältnis des elastischen Widerstandes der Quer- und Längsdehnung, über den Unterschied der Elastizität von Gefäßen verschiede-

ner Bauart (Aorta, Pulmonalis, periphere Arterien, Venen), über den Einfluß des Alterns und über die Wirkung von Stoffen gewonnen; eine Reihe von Ungereimtheiten und Fehlern früherer Untersuchungen fand ihre Aufklärung.

Der nächste in der Theorie der Gefäßelastizität schon angebahte Schritt von erheblicher praktischer Konsequenz war die *Verbindung der Elastizitätslehre mit der Theorie der Pulswellen*. Versuche, eine Beziehung zwischen der Wellengeschwindigkeit in Schläuchen oder Arterien und der Elastizität ihrer Wand herzustellen, gingen schon auf mehr als 100 Jahre zurück, nämlich auf E. H. Weber. Sein Bruder W. Weber hatte 1850 die erste Theorie der Schlauchwellen entwickelt. Volkmann, Donders, Marey, Moens u. a. hatten sich mit den Problemen der Schlauchwellen befaßt. Otto Frank hat in seiner Theorie der Pulswellen ausgehend von den allgemeinen hydrodynamischen Gleichungen von Euler bzw. Navier unter der Annahme zulässiger Vereinfachungen die Differentialgleichungen für die Wellenbewegung in elastischen Röhren ohne und mit Reibung entwickelt und damit auf Grund der allgemeinen Gesetze der Flüssigkeitsströmung und unter besonderer Berücksichtigung der Versuche und Theorie der Luftwellen von Helmholtz, Kirchhoff und Rayleigh die Wellenbewegung in elastischen Röhren theoretisch erfaßt. Die weiter oben erwähnte Ableitung der Wellengeschwindigkeit aus den physikalischen Konstanten des Rohres, nämlich den Elastizitätsmoduln und den Dimensionen, den alle anderen Forscher gegangen waren und den ebenfalls O. Frank durch Einbeziehung der endlichen Dehnung zu Ende geführt hat, liefert eine nicht in gleicher Weise allgemeine Theorie der Wellen; vor allem läßt sie den Einfluß der Reibung auf die Wellenbewegung nicht zum Ausdruck kommen. Gerade diese Abhängigkeit sollte aber die neue Theorie erkennen lassen.

Auf Grund der Lösung der genannten Differentialgleichung hat Frank für freie und erzwungene Wellen eine größere Reihe praktisch wichtiger Beispiele mit bestimmten Grenzbedingungen durchgerechnet, u. a. die Schließungs- und Öffnungswellen von Moens, den Widderstoß, Wellen mit gleichzeitigem Ausströmen von Flüssigkeit aus dem Schlauch und Fälle für verzweigte Röhren. Aus den Entwicklungen lassen sich einige besonders auch praktisch wichtige Folgerungen entnehmen:

Durch äußere und innere Reibung werden die Wellen gedämpft; die Dämpfung ist abhängig von der Viskositätskonstante, der Röhrenweite und der Wellenlänge. Kurze Wellen sind stärker gedämpft als lange, was allgemein betrachtet der gewöhnlichen Annahme entspricht, daß die Reibung proportional der Geschwindigkeit wirkt.

Die Trägheit der Schlauchwand kann sicher vernachlässigt werden, solange das Verhältnis der Wanddicke zum Radius des Schlauches bzw. der Arterie etwa 0,25 beträgt.

Die Berücksichtigung der Erhöhung der Wellengeschwindigkeit bei endlichen Wellen ist kaum notwendig, da der Korrekturfaktor für unendlich kleine Wellen nur 1,2 beträgt.

Infolge der Dämpfung ist die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Welle in geringem Grade von der Frequenz der Wellen abhängig, was auch O. F. Ranke später theoretisch und experimentell nachgewiesen hat.

Dabei war vielleicht von allgemeiner Bedeutung — sicher aber von unschätzbarem Wert für die *Verbindung der Wellenlehre mit der Windkesseltheorie* —, daß die Beziehung des Elastizitätsmoduls für Volumdehnung des Gefäßes κ zu der Pulswellengeschwindigkeit α und der Dichte ρ des Blutes aufgestellt werden konnte, die für reibungslose Bewegung die einfache Form $\kappa = \rho \cdot \alpha^2$ annimmt; denn κ ist andererseits definiert durch das Verhältnis der Druckänderung ΔP in dem Gefäßsystem zu der sie erzeugenden relativen Volumdehnung $\Delta V/V$ und weiterhin, wie oben gesagt, aus den linearen Elastizitätsmoduln und den Gefäßdimensionen formelmäßig entwickelt worden.

Als Frucht der Frankschen Analyse ergab sich auch ein besseres Verständnis dafür, daß die lange Zeit so beliebte Moens'sche Formel für die Wellengeschwindigkeit und ebenso die von J. v. Kries aufgestellte Formel mit den experimentellen Befunden so wenig übereinstimmten.

Der eminent praktische und heuristische Wert dieser wegen ihrer Folgerichtigkeit so großen theoretischen Vorarbeiten über die Gefäßelastizität und Pulswellen sollte sich in Verbindung mit der schon 1899 in der „Grundform des arteriellen Pulses“ in kühnem Wurf skizzierten quantitativen Windkesseltheorie gar bald erweisen; denn so wurden 3 große Problemkreise lösungsreif, nämlich

1. die experimentelle Analyse der verschiedenartigen Formen zentraler und peripherer arterieller Pulse,
2. die physikalische Bestimmung des Schlagvolumens aus Pulskurven und Blutdruckwerten,
3. die Theorie des arteriellen Blutdruckes, d. h. die quantitative Abhängigkeit der Höhe des diastolischen und systolischen Blutdruckes von den maßgebenden Kreislaufgrößen.

Mit einer Reihe von Assistenten hat Frank seit 1903 die in der Abhandlung „Der Puls in den Arterien“ begonnene *experimentelle Analyse der Pulsformen von Tier und Mensch* durch 3 Jahrzehnte hindurch fortgeführt, besonders nachdem durch die Konstruktion des optischen Feder- und Gelenkmanometers, sowie der optischen Lufttransmissions-Sphygmographen, die methodischen Voraussetzungen für eine gleichzeitige Registrierung mehrerer zentraler und peripherer Pulse geschaffen waren. Nur ein kleiner Teil der in den späteren Arbeiten geförderten Ergebnisse ist bisher in den Sitzungsberichten der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie zu München veröffentlicht. Aber schon diese kurzen Mitteilungen zeigen deutlich, daß durch das neue Vorgehen einer physikalisch fundierten Experimentalanalyse der Entstehungsbedingungen erstmals wirklich unverzerrt registrierter Pulse die ganzen Fragen ein neues Gesicht bekommen haben. Maß und Zahl traten an die Stelle entweder rein formaler Beschreibung mit rein formalen Bezeichnungen wie „ana- und katarote Erhebung“, „Zwischen- und Nebenschlag“, womit sich noch v. Kries mehr oder weniger begnügte, oder

an die Stelle spekulativer Ausdeutungen von Kurvengipfeln als „Elastizitätselevationen“ (*Landois*), die nur auf Entstellung durch schlechte Sphygmographen zurückzuführen sind. Nur ein einziges Ergebnis sei herausgehoben: *Die Dikrotie des Pulses*, ein jahrzehntelang in Physiologie und Klinik herumgeisterndes Problem, ließ sich als *Resonanzphänomen* der zentral erregenden Bewegung des Herzens (Systolendauer) und der Eigenschwingung des Gefäßrohres verständlich machen; für alle bisher beobachteten Fälle des Auftretens eines dikroten Pulses hat sich die Franksche Theorie bewährt²⁷. Keine Mühe hat Frank für sich und die Mitarbeiter dabei gescheut, durch subtilste Verfeinerung der Abbildungsschärfe der Kurven, der photometrischen sowie der Reproduktions- und Meßtechnik — z. B. durch Aufkopieren des Millimetermeßnetzes auf die Kurvenvergrößerungen — das letzte an Genauigkeit für die Kurvenanalyse herauszuholen. In unserer schnelllebigen und teuren Zeit wäre ein solcher Arbeitsaufwand, der z. T. auch nur der Schönheit der Arbeit Tribut zollte, einem Assistenten allerdings kaum mehr zuzumuten.

Wie schon *Straßburger*²⁸ und *H. v. Recklinghausen*²⁹ war es auch O. Frank seit langem klar — wohl schon seit der Formulierung seiner Windkesseltheorie (1899) —, daß die Beziehung der zentralen Blutdruckamplitude zum Schlagvolumen eine Funktion der Elastizität der Aorta sei und daß alle Versuche, zur *Schätzung des Schlagvolumens aus Blutdruckgrößen*, wie sie schon auf *Erlanger* und *Hooker*³⁰ zurückgingen, unzulänglich bleiben müßten, wenn sie nicht die Wirkung des elastischen Gesamtwiderstandes des arteriellen Systems entsprechend in Rechnung stellten. Erstmals 1923 bei seinen Arbeiten zur Theorie der Pulswellen skizzierte er schriftlich die Entwicklung einer Formel zur Bestimmung des Schlagvolumens auf Grund der Windkesseltheorie und ihrer Verknüpfung mit der Wellenlehre. Am 9. 3. 1926 teilte er sie in ihren Grundzügen im Rahmen eines Vortrages vor der Ges. f. Morph. und Physiol. in München mit, beschränkte sich aber noch im Sitzungsbericht selbst auf einen Hinweis durch einen einzigen Satz: „Es ist vielleicht nicht ohne Interesse, daß man aus der Grundschiwingung (des arteriellen Systems) unter gewissen Annahmen für das Zustandekommen der Wellenreflexion das von dem Herzen ausgeworfene Volumen berechnen kann, wenn die Druckänderung des Pulses bekannt ist.“ Als 1930 *Broemser* und *Ranke* ihre ebenfalls auf Grund der theoretischen Arbeiten Franks seit 1928 entwickelte Methode der Schlagvolumenbestimmung zur Publikation in die *Z. f. Biol.* einsandten, sah sich Frank zur Wahrung seines Prioritätsanspruches veranlaßt, seine älteren Überlegungen unter dem vorsichtigen Titel: „Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen- und Windkesseltheorie“ im gleichen Heft der *Z. f. Biol.* zum Abdruck zu bringen. Frank erachtete die von ihm entdeckte sog. Grundschiwingung des arteriellen Systems, die Ausdruck einer stehenden Welle ist, als wesentliche Größe für die Bestimmung der wirksamen Elastizität des Windkessels. *Broemser* und *Ranke* gingen bei der Ableitung ihrer Formel durch Bemessung der wirksamen Windkessellänge mittels der systolischen Laufstrecke der Pulswelle einen etwas anderen Weg (vgl. dazu *K. Wezler* und *A. Böger*³¹, *E. Wetterer*³², *O. F. Ranke*¹⁸). Ebenso sehr die bis heute (beson-

ders innerhalb der Frankschen Schule selbst) fortgesetzte und noch immer nicht entschiedene Diskussion um eine noch bessere theoretische Begründung der verschiedenen physikalischen Schlagvolumenformeln (vgl. besonders auch *Landes* ³³) wie ihr in Physiologie und Klinik immer mehr sich ausweitender Anwendungsbereich mit brauchbaren Meßergebnissen des Schlag- und Minutenvolumens des menschlichen Herzens unter Bedingungen, die eine Verwendung anderer, z. B. gasanalytischer Methoden verbieten oder illusorisch machen, beleuchten für jeden Kenner dieser Fragen zur Genüge den entscheidenden Anstoß und die unschätzbare Bereicherung, die O. Franks theoretische Pionierarbeit für die Entwicklung der Methoden zur experimentellen Kreislaufanalyse darstellen. Denn um den weiteren speziellen experimentellen Ausbau und die Überprüfung der Fehlerbreite dieser Methodik hat sich Frank selbst später nicht mehr wesentlich bemüht.

Ebenso hat er seinen Schülern ^{34, 35} die Ausgestaltung der *mechanischen Theorie des Blutdrucks* in expliciter Form überlassen, nachdem er ebenfalls schon in der „Grundform des arteriellen Pulses“ durch Aufstellung der Bedingungsgleichung für den stationären (diastolischen) Druck im arteriellen Windkessel das tragende Grundgerüst hingestellt und 1901 in der theoretischen Untersuchung über den „Einfluß der Häufigkeit des Herzschlages auf den Blutdruck“ die Wirkung *eines* der Faktoren abgewogen hatte, welche die Blutdruckhöhe bestimmen. Dabei kam er unter anderem zu dem Schluß, daß „die Volumkurve des Herzens im allgemeinen so gestaltet ist, daß bei einer gewissen mittleren Frequenz die größte Blutmenge in der Zeiteinheit ausgeworfen wird, so daß bei dieser Frequenz das Maximum des Blutdrucks erreicht wird“. Wiederum bedarf es keiner näheren Begründung, welch großen praktischen Fortschritt für Physiologen und Kliniker bei der Beurteilung von Blutdruckwerten es bedeutet, daß sie auf Grund der von der Frankschen Schule weiterhin quantitativ ausgebauten Theorie heute nicht nur verstehen können, *welche* verschiedenen Faktoren die Höhe des diastolischen und systolischen Blutdruckes überhaupt maßgebend beeinflussen, sondern *mit welchem Gewicht* im einzelnen Schlagvolumen, Pulsfrequenz, peripherer Strömungswiderstand und wirksamer elastischer Gesamtwiderstand der Gefäße beteiligt sind. Denn dank unserer vertieften Einsicht sind — oder sollten wenigstens! — die Zeiten vorüber, wo man noch unbesehen jede Blutdrucksteigerung als Folge einer Erhöhung der peripheren Gefäßwiderstände und damit einer Vasokonstriktion ansprach.

Wie wenig Frank sich durch Anregungen aus fremden Forschungsgebieten aus seiner eigenen Bahn werfen ließ, geht deutlich aus der Tatsache hervor, daß auch seine *sinnphysiologischen Arbeiten* aus seinen ureigensten Problemen herausgewachsen sind.

1916 hat ihn das Studium der Herzbewegungen, das er u. a. mittels seiner Hodographen-Methode und durch Kinematographie des freigelegten Herzens, das an charakteristischen Punkten mit feinsten Quecksilbertröpfchen markiert war, mit Ausmessung der vergrößerten Filmbilder zu fördern versuchte, dazu angeregt, einen *Apparat zur Herstellung von stereoskopischen Filmaufnahmen* zu konstruieren. Mittels zweier Objektive gestattet er über

reflektierende Flächen die beiden Bilder nebeneinander auf *einem* Filmband von beliebig voneinander entfernten Standorten aus zu erzeugen. Um die Erzielung eines räumlichen Eindruckes bei Betrachtung des projizierten Films zu erleichtern, konstruierte Frank einen Betrachter, bei dem im Gegensatz zu den üblichen Stereoskopen die Prismen mit ihren brechenden Kanten nach außen stehen.

Die Theorie der erzwungenen und gekoppelten Schwingungen von Systemen mit mehreren Freiheitsgraden regte ihn an oder, richtiger gesagt, wies ihm den Weg zur *physikalischen Analyse des schalleitenden Apparates des Ohres*. Für eine Reihe von Modellen, die sich stufenweise den Verhältnissen des Mittelohrs immer mehr nähern, hat Frank zuerst die mathematisch-mechanische Analyse durchgeführt, d. h. die für die Statik maßgebenden Verrückungen unter der Einwirkung von Kräften ermittelt und die für die Dynamik dieser Modelle interessierenden Schwingungsprobleme behandelt, sowie die Schwingungszahlen berechnet. Gemeinsam mit *Broemser* hat er anschließend an Leichenohren die Statik und Dynamik (Trägheitsmomente, Schwingungszahl) des Gesamtsystems von Trommelfell und Gehörknöchelchenkette aber auch der einzelnen Teile experimentell untersucht, schließlich auch am lebenden Ohr die Größe E' d. h. das Verhältnis des einwirkenden Druckes zu der Volumverschiebung der Membran bestimmt und fast in gleicher Größe wie am toten Ohr gefunden. Die Eigenschwingungszahl des Gesamtsystems lag zwischen 1100 und 1350 Hz, also sicher höher als der Formant des Vokals a. Die Dämpfungszahl wurde mit 0,3 erheblich kleiner gefunden als der aperiodischen Dämpfung (1,0) entspricht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen führten zu einer bemerkenswerten Korrektur der irrigen Auffassungen von *Hermann* über die Leistung des Mittelohrapparates, aber auch zu einer nicht unwesentlichen Änderung der auf *Helmholtz*³⁶ zurückgehenden Vorstellung über die Aufgabe der Gehörknöchelchen. Zweifellos stellt diese Arbeit die bedeutendste Leistung auf diesem Gebiete seit *Helmholtz* dar und ihre Ergebnisse und Folgerungen sind auch, soweit ich sehe, durch die neueren Befunde von *Békésy*³⁷ nicht umgestoßen, vielmehr z. B. bezüglich des Eigentones des Mittelohres recht genau bestätigt worden. Jedenfalls hat sie uns das Verständnis für eine Reihe von Hörbefunden bei Erkrankungen des Mittelohrs, z. T. auch für den Verlauf der Hörschwellenkurve und schließlich für die Perzeption höherer Töne durch Tiere mit starker Massenreduktion der Gehörknöchelchen und damit höherer Schwingungszahl des Mittelohrapparates ganz wesentlich erleichtert.

Als ein *imposantes Gebäude von seltener innerer Geschlossenheit* steht das *Lebenswerk Otto Franks* vor unseren Augen; Stein um Stein ist fest in das Bauwerk gefügt. Sein Fundament ist aus festen Quadern errichtet, fähig noch viele neue Stockwerke zu tragen. Noch mancher einzelne Stein mag feiner behauen, noch manches Ornament neu modelliert werden. Die große architektonische Leistung hat doch schon Otto Frank vollbracht. Für wenige wissenschaftliche Leistungen gilt jenes Dichterwort so einschränkungslos: „Was glänzt ist für den Augenblick geboren, das Echte bleibt der Nachwelt unverloren!“

Es wäre ein banausenhaftes Beginnen der Nachfahren, die Größe einer solchen Leistung irgendwie zu schmälern, durch Überlegungen etwa, ob ihr Träger seiner Wissenschaft nicht noch größere Dienste hätte leisten können. wenn es seiner Charakterveranlagung leichter gefallen wäre, durch Heranbildung einer größeren Zahl von Schülern den Nutzeffekt seiner eigenen Arbeit noch weiter in die Breite wirken zu lassen und noch unmittelbarer in Gewinn z. B. auch für die praktische Medizin zu verwandeln. Oder ob er selbst nicht auch noch ganz andere Gebiete der Physiologie mit neuen Ideen und Fortschritten hätte erfüllen können. Eine gewisse Konzentration auf einen umschriebenen Problemkreis ist für jeden Forscher von Nöten und seine wirkliche Größe offenbart sich immer mehr in der Tiefe der schürfenden Gedanken als in der Breite der Forschungsabsichten. *Madelung* sprach in seinem Goethe-Vortrag von der „*Pflicht des Forschers zur bewußten Einseitigkeit*“. Weniger als jedem anderen lag es O. Frank bei seiner *eminenten Veranlagung zur Gründlichkeit*, in seichten Nebengewässern fremder Forschungskreise zu plätschern. Dazu nahm er jede Aufgabe viel zu ernst. Er fühlte zumal bei der Übernahme einer neuen Arbeit auf einem durch eigene Erfahrung nicht ganz vertrauten Gebiet geradezu drückend die Verantwortung. So bekennt er in der Einleitung zu seiner grundlegenden Darstellung über die „*Thermodynamik des Muskels*“ im 3ten Jahrgang der „*Ergebnisse der Physiologie*“: „Ich muß gestehen, daß, als ich an diese Aufgabe herantrat, sie mir nicht so schwer erschien, wie ich sie jetzt erkennen muß. Man wird geradezu niedergedrückt durch die Erkenntnis der ungeheuren Unsicherheit, die noch auf allen Teilen dieses Gebietes vorhanden ist... In einer gemäßigten, großzügigen und sorgfältigen Kritik der Leistungen auf den verschiedenen Sondergebieten, die von Leuten gegeben wird, deren eigene Forschungen in die Nähe des zu referierenden Wissenschaftszweiges geführt haben, sehe ich den Vorzug dieser „*Ergebnisse*“.“

Durch ein Zurückgreifen auf die erkenntnistheoretischen Grundlagen der Wissenschaft vom Leben, durch ein Überdenken ihres historischen Entwicklungsganges in großen Zügen und durch ein nochmaliges letztes Sichklarwerden über die Bedeutung der Tatsachen und Theorien für den Fortschritt der Erkenntnis versucht er sich offenbar die innere Sicherheit und Rechtfertigung zu geben, deren er zur Bewältigung der neuen Aufgabe zu bedürfen glaubt.

Sehr genau gibt sich sein Verstand nochmals darüber Rechenschaft, worüber ihn sein Gefühl nie getäuscht hatte, daß so hoch „der heuristische Wert, wohl der bedeutsamste, einer Theorie“ auch ist, dieser Wert doch niemals durch ein leichtfertiges Aufstellen von Theorien und Hypothesen, durch ein gefährliches „Theoretisieren“, in Frage gestellt werden dürfe. Das „*hypotheses non fingo*“ von *J. Newton* steht ihm vor der Seele und gewiß ohne Goethes Wort zu kennen: „Theorien sind Übereilungen unseres ungeduldigen Verstandes“, hat er sich zu einer ähnlich behutsamen Zurückhaltung in der Ausdeutung der Tatsachen durchgerungen.

In der strengen und quantitativen Ausarbeitung des Vergleichs anstelle oberflächlicher Gleichnisse sieht er mit den großen englischen Physikern

Thomson und Maxwell das eigentliche wissenschaftliche Vorgehen. „Die Phantasie spielt ja bei der Aufstellung von Theorien eine große Rolle. Aber wenn diese noch so *geistreichen Gedanken* nicht durch *strenge Logik* gezügelt werden, so verlieren sie im allgemeinen ihren Wert für die Wissenschaft; sie erheben sich erst zum Range einer wissenschaftlichen Theorie, wenn sie das Ähnliche und Verschiedene von zwei zu vergleichenden Erscheinungsgebieten genau hervorheben und womöglich verfolgen lassen“.

So sieht sein zur Systematik neigender Verstand in der „*strengen Feststellung und Ordnung der wichtigsten Tatsachen* in der Wissenschaft vom Leben“, gerade solange noch der Bestand an wohl gesicherten Tatsachen verhältnismäßig klein ist, die vornehmste Aufgabe und *Maxwells* Darstellung der Elektrizität erscheint ihm deswegen als hell leuchtendes Beispiel einer solch geordneten Beschreibung der Tatsachen, weil sie es in ihrer weisen Beschränkung vermeidet, mit einer quasi naiven Sucht des Laien auf den Grund der Dinge zu sehen. Nur zu genau wußte er, daß das stolze Wort, das da auf der Höhe der Hörsaalwand des Kerckhoff-Institutes in Bad Nauheim steht: „Unbegrenzt wie das Weltall ist die Möglichkeit der Erkenntnis“ in notwendiger Gewissenserforschung ergänzt werden muß durch die drei gewichtigen Worte: „... und des Irrtums“.

Dies war die ethische Grundhaltung, mit der O. Frank auch an die kritische Sichtung der Thermodynamik des ruhenden und tätigen Muskels im Jahre 1904 heranging. Brauchen wir uns da zu wundern, daß nach einem halben Jahrhundert diese Abhandlung immer noch ein Richtungsweiser in methodischer und sachlich-problematischer Hinsicht auf diesem schwierigen und nur von Wenigen beherrschten Forschungsgebiet geblieben ist, daß von dem darin auf 150 Seiten Gesagten und Gefolgerten nichts irgendwie Wesentliches seither korrigiert oder zurückgenommen werden mußte und daß manche der darin thoretisch geforderten Beziehungen erst nach Jahrzehnten experimentell als Tatsache nachgewiesen werden konnten? Um nur wenige Beispiele anzuführen!

Die von O. Frank theoretisch vorhergesagte Abhängigkeit der bei der Muskelkontraktion frei werdenden Wärme von den mechanischen Größen der Länge und Spannung wurde erst 20 Jahre später von A. V. Hill ³⁸ experimentell nachgewiesen. Die von Frank unter Anwendung der Thomsonschen Formel geforderte Erwärmung des Muskels bei seiner Dehnung wurde einwandfrei erst von H. Reichel ³⁹ erwiesen, als er die initiale Wärmebildung des isometrisch zuckenden Muskels als thermoelastischen Effekt der inneren Dehnung erkannte, der qualitativ und quantitativ dem thermoelastischen Effekt des in Ruhe gedehnten Muskels gleichzusetzen ist.

Und wenn Frank sogar mit einer auch durch das Außergewöhnliche der *Phänomene des glatten Muskels* nicht zu bestechenden scharfsinnigen Kritik, die auch von Gegnern seiner Auffassung (Bethe ⁴⁰, Parnas ⁴¹) als überaus fruchtbar anerkannt wurde, fern vom Versuchsobjekt der Anodonta und Aplysia in die Diskussion um das *Tonusproblem* eingriff und den Standpunkt gedanklich streng begründete, daß bei aller Andersartigkeit der Er-

scheinungen kein wirklich stichhaltiger Beweis für die Annahme vorliege, daß sich der glatte Muskel in seinem Verhalten *grundsätzlich* vom Skelettmuskel unterscheide d. h. nicht nur quantitativ (und wenn auch graduell noch so stark), hat er nicht *grundsätzlich* mit seinen Überlegungen Recht behalten? Wissen wir doch heute besonders durch die Aktionsstromuntersuchungen E. Bozlers⁴² und durch neuere Beobachtungen (seit 1930) über den O₂-Verbrauch, die Milchsäureproduktion und Ermüdbarkeit von Tonusmuskel besonders des klassischen Objektes der Teichmuschel (vergl. v. Buddenbrock⁴³), daß wirklich *nur* ein wenn auch enorm großer *quantitativer* Unterschied zum Skelettmuskel besteht.

v. Buddenbrock sagt 1939 zusammenfassend: „Überschaut man das ganze Bild, so muß man notwendigerweise zu der Vorstellung gelangen, daß die Frage, ob beim Schließmuskel der Muschel prinzipiell andere Vorgänge anzunehmen sind als beim Skelettmuskel der Wirbeltiere, letzten Endes doch wohl zu verneinen ist. Es handelt sich wohl nur um quantitative Unterschiede; diese sind aber dermaßen groß, daß ein vollständig anderes Bild sich ergibt.“ Genau dies hatte Frank 1904 gefolgert, ohne m. W. je einen Tonusmuskel selbst untersucht zu haben.

Nicht neue Hypothesen, sondern die strenge Zügelung bestehender Hypothesen durch die Logik (anhand unabweisbarer Tatsachen bezüglich des Verhaltens des Skelettmuskels) hatten ihn in dieser speziellen Frage ebenso geleitet, wie in den anderen Kapiteln seiner Abhandlung, die der Kritik des Wärmeübergangs vom Muskel auf die Instrumente, der Leistungsgrenze der thermoelektrischen Meßeinrichtungen, der Wärmebildung des ruhenden, totenstarrten und tätigen Muskels, sowie ihrer Abhängigkeit von den wechselnden Arbeitsbedingungen des Muskels, von Ermüdung, Temperatur usw. gewidmet sind und schließlich den Wirkungsgrad der Muskelmaschine eingehend behandeln.

Wahrlich ein nicht zu übersehendes Beispiel dafür, daß jede richtig verstandene Kritik im echten Sinne positiv wirkt und den Fortschritt der Erkenntnis fördert!

Über das wissenschaftliche Werk Franks könnten wir den Eingangsvers der berühmten Ode setzen, in der Horaz sein Lebenswerk abwägt. Mit gleichem Selbstbewußtsein wie der römische Dichter, der die äolischen Klänge zum italischen Laut gelenkt, könnte er sich in der nächsten Strophe zurufen:

„Non omnis moriar multaque pars mei
vitabit Libitinam: usque ego postera
crescam laude recens.“

Persönlichkeit

„Alterius non sit, qui suus esse potest“
Wahlspruch des Paracelsus.

Wenn wir mit *Lange-Eichbaum* ⁴⁴ unter dem Genie einen „Wertebringer“ oder besser noch mit *Kretschmer* ⁴⁵ einen „Wertes schöpfer“ verstehen, dann müssen wir Otto Franks Persönlichkeit unbestritten *geniale Züge* zuerkennen. Hat doch sein persönliches Werk über die augenblickliche Zeitspanne hinaus in der Feuerprobe der Antithesen bis in die folgende wissenschaftliche Epoche hinein sich behauptet. In seinem Wert und seiner persönlichen Note wird es vom Fachmann wohl noch nach Jahrhunderten anerkannt werden müssen.

Erfolgreiche Forscherarbeit ist nicht nur eine Frage der Intelligenz oder der einseitigen Begabung. In vielleicht höherem Maße ist sie eine Frage des ganzen Persönlichkeitsgehaltes. „Genie ist Fleiß — allerdings. Aber nicht Fleiß schlechthin, sondern *intensiver Fleiß*, Fleiß, der mit *einseitigster Leidenschaft* auf einen bestimmten Punkt gerichtet ist“ (*Kretschmer* ⁴⁵).

Wahrlich auch O. Franks Forscherleben war nicht nur erfüllt von fleißiger Kärnerarbeit oder nur von ruhiger abgeklärter Sachlichkeit getragen, es war von heftiger Leidenschaft durchpulst und vibrierte von innerer Spannung. Die nach außen wirkende Sachlichkeit war von einer „aus dem Inneren des Gemütslebens und Temperamentes kommenden *Triebkraft*“ gespeist: vom Fanatismus, vom *reinen Drang des Erkennens*. Er wurde zur „überwertigen Idee“ dieses Lebens, er engte das geistige Blickfeld für vieles Umliegende ein, er erzeugte die Überkonzentration der Aufmerksamkeit, die ihr Ziel nicht aus den Augen verliert. Sie ging oft so weit, daß sie zur Angst vor der Vertiefung in fremde Forscherarbeit wurde, vor der Gefahr einer Ablenkung vom eigenen Ziel.

O. Frank selbst würde seinem Schüler den Versuch zur Idealisierung seines Charakterbildes nicht verzeihen. Denn wie *Moltke* besaß er eine starke Antipathie gegen jedwede Lobhudelei und Superlative waren seiner skeptischen Natur zuwider. Er würde gewiß verlangen, daß sein Biograph mit wissenschaftlichem Wahrheitsstreben zur Kernstruktur seiner Persönlichkeit vorstoße und zu zeigen versuche, wie auch das Schicksal dieses Menschen „von dem Zug seines Wesens bestimmt wurde, der die Möglichkeit zu seiner größten Tugend und zugleich die Versuchung zu seinem größten Fehler enthält“ (*C. F. v. Weizsäcker* ⁴⁶). Würde man diese biographische Aufgabe sehr weit fassen, so hieße dies: der Gesamtheit aller individuellen, auf Vererbung beruhenden Eigenschaften nachspüren, d. h. der *Konstitution* i. e. S., und auf der anderen Seite den aus Erbanlage und exogenen Faktoren wie Erziehung, Milieu, Erlebnissen entstandenen „affektiv-willensmäßigen Reaktionsmöglichkeiten“, dem eigentlichen *Charakter* also, in dem sich auch das Temperament spiegelt. Gebrauchen wir jedoch mit *Kretschmer* den Ausdruck *Charakter* allgemeiner für den ganzen Persönlichkeitsaufbau, so dürfen wir wohl sagen, daß man O. Frank am besten verstehen kann als einen *schizothymen Gelehrtentyp* von höchst eigenartiger Prägung. Tatsäch-

lich konnte ich selbst in vieljährigen freud- und manchmal auch leidvollen Erfahrungen des Schülers dem Wesen des Lehrers nur wirklich verständnisvoll nahe kommen, wenn ich mich des Zauberschlüssels bediente, den uns *Kretschmer* mit seiner genialen Lehre von den Temperamenten schon in unseren Studentenjahren in die Hand gegeben hatte.

Frank war von Geburt ein *Systematiker und exakter, klarer Logiker* mit unverkennbarer Neigung zu „autistischem Insichhineinleben“. Schon als Gymnasiast hat er seine Lehrer durch logische Schlüsse von überraschender Schärfe in Verlegenheit gebracht. Die Erinnerung hieran machte ihm noch bis ins hohe Alter Spaß.

Der Systematiker mit seinem *Hang zum Ordnen* der Manigfaltigkeit, zur Organisation der Ordnung und zum Schematisieren ist geradezu zum Forscher prädestiniert, denn das „Ordnen der Fülle“ ist ein ganz wesentliches Element der Wissenschaft. Wie sagt doch *E. Madelung*⁴⁷ in seinem tiefgründigen Essay über Ziel, Wesen und Aufgaben der Wissenschaft? „Wissenschaft ist *in ihrem Wesen* systematisch und zum Grundsatz erhobenes Ordnen. Wenn es ihre Aufgabe ist, die Welt geistig zu erobern, so gelingt dies nur dadurch, daß man das Haupthindernis behebt, nämlich die über menschliches Fassungsvermögen weit hinausgehende quantitative Mannigfaltigkeit des Erlebnisse durch Ordnen vermindert und dabei schematisiert.“

Niemals hörte in O. Franks Leben das Ordnen der Dinge auf. Wie der Arbeitstag fast auf die Minute streng eingeteilt war, so daß man glauben konnte, es schwebte über diesem Leben der (ernst, nicht epikuräisch gemeinte) Wahlspruch „Carpe diem!“, so war in der äußeren Organisation des Institutes ein strenger Ordnungsplan durchgeführt; er mußte von jedem Assistenten eingehalten werden. Sommer wie Winter war Frank selbst um 7.15 Uhr im Institut, um 7.30 Uhr der Vorlesungsassistent; denn um 7.50 Uhr begann die Hauptvorlesung. Jeden Nachmittag um 5 Uhr hatte der Vorlesungsassistent den Chef zu rufen, um ihm die Experimente für den nächsten Tag demonstrationsreif vorzuführen. Da auch jede Apparatur für die Vorlesungsexperimente ihren wohl angewiesenen Platz, jeder Versuch selbst seine Beschreibung hatte, war die technische Vorbereitung der Vorlesung auf minimalen Aufwand an Zeit und Mühe berechnet. Niemals durften aus den Vorlesungsschränken Geräte und Apparate in die wissenschaftlichen Labors geholt werden. Jeder Raum im Institut hatte seine Zweckbestimmung, jeder Apparat seine Aufgabe, jede Muffe ihren Platz. Bedienungsvorschriften für allgemeinere Geräte sollten die gesammelten Erfahrungen jedermann und jederzeit nutzbar halten. Jeder Versuch, die kleinste Messung wurde protokolliert, jedes Protokoll mit Datum und Versuchsnummer versehen und in einem Leitzordner mit systematischer Einteilung nach Methodik, Theorie, Ergebnisse abgelegt. Es gab keine lose herumfliegenden Blätter und Kurven; es gab daher kein stundenlanges Suchen nach diesem und jenem. Selbst Versuche, die Jahrzehnte zurücklagen, konnten mit einem Griff hervorgeholt werden. Vor jedem Ferienbeginn wurde die Ordnung im Institut überprüft und auf den richtigen Stand gebracht. Freiwaltende, nach Künstlerart schaffende und ihrer momentanen Eingebung folgende Naturen werden

als Pedanterie empfinden, was für O. Frank notwendiges Lebenselement und eine Vorbedingung für rationelle wissenschaftliche Arbeit war. Diese selbst vollzog sich ja im Grunde nicht anders: Auch sie war ein Ordnen der Gedanken, der Beobachtungen und Befunde, der Zusammenhänge. Improvisationen gab es nicht. Nur was reproduzierbar, hatte Wert. Manuelle Geschicklichkeit galt nur als Aushilfe. System mußte in die scheinbar kleinste Sache kommen, um ihr bleibenden Nutzen zu sichern.

Ihren tieferen und für die Forschung bedeutungsvollen Sinn empfing die äußere Ordnung im Institut und die innere Ordnung der Gedankenführung voll und ganz erst durch die *klare und exakte Folgerichtigkeit*, durch die innere Logik *des auf ein Ziel ausgerichteten Denkens und Handelns*. „In dem Wechselverhältnis von Erfahrung und Denken, dem Zusammenwirken, ja der Einheit von Induktion und Deduktion besteht das Wesen der experimentellen Methode. ... Erfahrung der Sinne als Ausgangspunkt, durch die Theorie erweiterte experimentelle Erfahrung als Schluß, zwischen diesen beiden Endpunkten verläuft die Induktion und die Zwischenstadien des Prozesses sind von deduktiver Natur“. So kennzeichnet A. Riehl⁴⁸ die Verfahrensweise der wissenschaftlichen Erkenntnis mit Worten, welche dem folgerichtigen Denkprozeß den gebührenden Platz anweisen, der auch in der heutigen Zeit der „fortlaufenden Registrierung“ der Naturphänomene immer noch der wichtigste Platz geblieben ist. Exaktes und klares Denken ermöglichte O. Frank zuvörderst die *richtige Fragestellung*, ist doch „für die erstrebte Lösung der Probleme die Fassung der Probleme selbst das Ausschlaggebende“ (Nic. Hartmann⁴⁹), dann die *kritische Auseinandersetzung* mit den bis dato vorliegenden Bearbeitungsversuchen eines Problems, schließlich den gedankenstrengen und methodologisch *rationellen Aufbau der eigenen Versuchsanordnung*, die kritische Sichtung und das *unbestechliche Urteil über die* Zuverlässigkeit und Reichweite der eigenen und fremden *Ergebnisse*. Und wer könnte an dem folgerichtigen Aufbau des wissenschaftlichen *Gesamtwerkes* von Frank vorbeisehen? Er braucht nicht etwa erst in die chronologische Folge der Abhandlungen hineingelesen zu werden.

Franks Methode war nicht die vergleichende, phänomenologische, sondern die experimentell-analysierende, logisch gegründet auf die *Kategorie der Kausalität*, als der „Kategorie in jenem weitesten Sinne, daß ein funktionaler Ordnungszusammenhang zwischen den Erscheinungen und Vorgängen bestehe und aufzudecken sei“. Mit M. Hartmann⁵⁰ war für Frank dabei „in keiner Weise vorausgesetzt, ob diese Ordnung streng deterministisch oder nur statistisch von uns erfaßt werden kann“.

Durch die *Schärfe seiner Kritik*, die nur die äußere Kehrseite eines kristallklaren Denkens und einer stets wachen Skepsis war, galt Frank in der Diskussion als gefürchteter Partner. Es gibt fast belustigende Beispiele für die abschreckende Wirkung dieser Besorgnis vor seiner Kritik unter jüngeren Fachgenossen; sie wußten nicht, daß es gerade die Nachsicht gegenüber der Jugend war, die Frank in späteren Jahren mehr und mehr Zurückhaltung bei der Äußerung seines kritischen Urteils auferlegte. Umso we-

niger hatte er Grund eine solche Zurückhaltung gegenüber Gleichgestellten und den eigenen Schülern zu üben, und am allerwenigsten scheute er davor zurück, schonungslos und zuweilen mit einem nur *durch bissigen Humor gemilderten Sarkasmus* politische Zustände und Machthaber zu glossieren. Schon frühzeitig hatte er offenbar erkannt, daß „unsere Welt sich in einem Stadium — auch politisch! — befindet, in dem die *Wissenschaft als Korrektiv der Dinge und Handlungen* auftreten muß“ (*M. Bense*¹⁵), so lange sie selbst noch ihre Grundrechte der Freiheit, Unabhängigkeit und Standfestigkeit pflegen kann. Gewiß, nicht immer wurde Frank verstanden, auch nicht von seinen Studenten, wenn er sie in den Jahren vor 1933 vor dem Mißbrauch der akademischen Freiheit warnte, der die Gefahr ihres Verlustes herbeiführen könne; auch nicht von den Opportunisten unter seinen Fakultätskollegen. Jede Form des *Opportunismus* haßte und *verachtete er*; oft äußerte er sich in vertrautem Gespräch darüber in Gedanken, die niemand besser in Worte geprägt hat als wiederum *M. Bense*: „Das Schicksal des Opportunisten ist: *Kein Schicksal zu haben*. Im Opportunismus stellt sich das eigentliche Renegatentum dar, ein Abfall gegen die innere Überzeugung aus Trägheit“. Eine *Überzeugung* schuf sich Frank wie in wissenschaftlichen Dingen, so *zu jeder Frage im Leben* und diese Überzeugung vertrat er dann mutig mit einem in seiner Intelligenz und in der Leidenschaftlichkeit seines Willens verwurzelten *Verantwortungsgefühl*.

„Der bestimmende Charakterzug ist beim eigentlich wissenschaftlichen Menschen das *Bewußtsein der intellektuellen Verantwortung für das Einzelne*“ (*C. F. v. Weizsäcker*⁴⁶). „Andere Menschen mögen ahnen, glauben, bekennen; der Wissenschaftler forscht. Er glaubt nur, wo er weiß“. Dieses Wissen liefert ihm die Triebkraft für das Wollen als einer sittlichen Verpflichtung aus höherer Einsicht. Aus ihm entspringt der *kategorische Imperativ*: „Du kannst, denn Du sollst!“ Ihm gehorcht er bei seiner wissenschaftlichen Arbeit, die ihn vor keiner Schwierigkeit kapitulieren sieht, nicht minder aber, wenn er im ersten Weltkrieg die unzureichende Ernährung des Volkes in einer konzessionslosen Denkschrift an das Ministerium geißelt, oder wenn er nach 1933 auf die besorgte Frage eines Studenten in der berühmten „Anbetung“ nach der Vorlesung, welches denn die Folgen der grundsatzlosen Politik der neuen Machthaber sein würden, wortlos zu der Kreide greift, auf die Tafel eine nach rechts abfallende Kurve zeichnet und nur ein einziges Wort dazu sagt: „down“!

Dieses *tiefgründige Verantwortungsgefühl* Franks erstrahlt in besonderem Glanze in den Gedanken, die er 1931 zur Erinnerung an den 100. Geburtstag von *Carl Voit* niedergeschrieben hat. Sie haben in der heutigen Kreuzwegsituation unserer abendländischen Kultur geradezu einen prophetischen Klang: „Die Zeit vor dem Kriege (vor 1914! Ref.) schien eine gewisse Gleichmäßigkeit der Weltanschauung zu verbürgen. An ihre Stelle ist jetzt ein Wirrwar getreten, wie er in den Zeiten des Verfalls großer Kulturen, so bei dem Untergang des Griechentums, des Römertums und der Spätrenaissance geherrscht hat. Jedes Zeitalter trägt schon in der Zeit seiner größten Blüte den Keim des Zerfalls in sich, der dem Aufmerksamen nicht verborgen bleibt, aber von der Masse nicht erkannt wird. Man sucht für den

geistigen Verfall die Entwicklung der Naturwissenschaften und der Technik, die zweifellos der Neuzeit ihr Hauptgepräge gibt, verantwortlich zu machen. Dies ist aber sicher nicht zutreffend. Das schöpferische Werk der Naturforscher steht auf der selben kulturellen Höhe wie dasjenige der Vertreter der Geisteswissenschaften. Die Naturwissenschaften können nicht dafür zur Verantwortung gezogen werden, daß man ihre wunderbaren Errungenschaften nicht nur zum Nutzen der Menschheit, sondern auch zur Vernichtung des Geschaffenen verwendet“.

Beherzigenswerte Worte findet Frank hier auch über die zunehmende Schwierigkeit der Forschung, über den oberflächlichen Dilettantismus mancher „Forscher“ als Folge ihres übersteigerten Selbstvertrauens, über das ungehemmte Theoretisieren, das vielfach an die Stelle zäher stiller Arbeit zur sicheren Feststellung von Tatsachen getreten sei.

Ganz gewiß ist auch seine eigene *Spezialisierung aus dem verantwortungsbewußten Verzicht* entsprungen, der „als Opfer etwas Verehrungswürdiges“ an sich hat, da er nicht dem Mangel einer Bemühung um das Ganze entstammt, vielmehr der Erkenntnis der Schwierigkeiten auf jedem Forschungsgebiet und der Grenzen der eigenen Kräfte.

Schließlich hat Frank die *Aufgaben als Hochschullehrer*, wie schon angedeutet, immer sehr ernst genommen. Sorgfältig hat er sich auf jede Vorlesungsstunde anhand seiner gesammelten Manuskripte vorbereitet, die er von Zeit zu Zeit in einzelnen Kapiteln anhand der wissenschaftlichen Quellen neu überarbeitete. Vorlesungsversuche wurden wie wissenschaftliche Experimente angelegt; oft wurden viele Wochen der methodischen Ausarbeitung eines einzigen Versuches gewidmet. Die Vorlesung war streng systematisch aufgebaut unter besonderer Herausstellung der physikalischen und chemischen Grundlagen jedes Einzelgebietes, sie wandte sich allerdings, wie die Vorlesung von *Helmholtz*, vorwiegend an die Minderzahl der Begabten. Mehr als es heute im allgemeinen an deutschen Universitäten üblich ist, versuchte Frank auch der *erzieherischen Aufgabe* gerecht zu werden, indem er bei jeder sich bietenden Gelegenheit das Denken und die Charakterbildung der Studenten zu formen suchte. Häufig erfuhr allerdings die Geschlossenheit des Vortrages durch diese eingestreuten, pädagogisch gedachten Exkurse in die Regionen der Kunst, der Moral, der Politik, des täglichen Lebens eine gewisse Beeinträchtigung, ebenso auch der Ablauf eines vom Assistenten noch so sorgfältig vorbereiteten Versuches. Während Frank in seinen frühen Jahren alle großen, seit C. Ludwig klassisch gewordenen Tierexperimente in der Vorlesung zeigte, überzeugte er sich später mehr und mehr davon, daß nur einfache, in allen Einzelheiten vom Studenten überschaubare Experimente von einem Nutzen seien, der im richtigen Verhältnis zum Aufwand steht.

Trotz der inneren und äußeren Erfolge, der Früchte seiner starken geistigen Produktivität und seiner Arbeitsenergie, die ihm Achtung und Ansehen im In- und Ausland in hohem Maße erwarben, blieb O. Frank wie viele genialen Menschen der *tragischen Antinomie des menschlichen Wesens*

zeitlebens unterworfen. Ich meine damit weniger, daß er bei seiner zwar nicht von Pessimismus, so doch von lebhaftem Skeptizismus geprägten Lebensauffassung wohl nie im gewöhnlichen Sinne ein ganz glücklicher Mensch gewesen ist. Vielmehr denke ich an die starken *inneren Gegenspannungen des Gemüts- und Gefühlslebens*, unter denen er gleich allen schizothym veranlagten Temperamenten stand und gewiß häufig auch seelisch litt. Die „sthenisch-asthenische Polarität“ seines Wesens ließ auf Zeiten hochgespannten Kraft- und Selbstgefühls, ja Stolz auf das eigene Können Phasen sensibler Selbstkritik, skeptischer Einschätzung der eigenen Leistung und erhöhten Verlangens nach Anerkennung folgen, die wieder zum Ausgangspunkt verstärkter Willensanstriebe wurden. Mitten aus harmonisch abgestimmter Arbeit, aus geistreicher und höchst anregender Diskussion über wissenschaftliche Fragen oder aus feinfühligem Betrachten hoher künstlerischer Leistungen konnte er in „äußerster Verletzbarkeit, in großem oft wunderlichem Argwohn“ durch einen manchmal kaum erkennbaren Anlaß in eine konträre seelische Stimmung geworfen werden, die jeden weiteren geistigen und seelischen Austausch auf das Äußerste erschwerte, hin und wieder sogar zu leidenschaftlichem Ausbruch von Zorn und Erregung führte und Anlaß zu manchem Konflikt mit Assistenten und Untergebenen gab.

Die Entwicklung mancher Freundschaft mit Menschen, die ihn ob seiner geistigen und charakterlichen Qualitäten verehrten, mag so gehemmt worden sein, weil die Beständigkeit einer echt menschlichen Wärme und Verbundenheit dauernd bedroht erschien. Nur dem feinnervigen Einfühlungsvermögen seiner Gattin, die ihm zugleich als wissenschaftliche Mitarbeiterin und bei der Führung der Verwaltungsgeschäfte des Instituts als treue Helferin in jeder Lebensphase zur Seite stand, konnte es gelingen, allen Regungen einer solch empfindsamen, weit aufgeschlossenen und dann wieder jäh gesperrten Seele zu folgen, und sie notfalls vor der Vereinsamung rechtzeitig zu bewahren.

Gerade die Entladung der polaren inneren Spannungen führte ihren Träger immer wieder in eine ruhigere seelische Gleichgewichtslage zurück, in der eine neue Seite seines Gefühlslebens lebendig wurde. So wie wir bei vielen großen Naturforschern und exakten Erkenntniskritikern, etwa bei *Keppler, Leibniz, Kant* metaphysische Bedürfnisse und das „Suchen nach apriorischen, übersinnlichen Postulaten“ finden, so war sich auch Frank der Grenzen seines rationalen Forschens bewußt; in dem Nachruf auf *C. Voit* hat er dies ausgesprochen. Er trug das Wissen um das *ἄπειρον* des *Anaximander*, um das Unerforschbare, Unendliche, um den göttlichen Urgrund aller Dinge und um „Irrationales in der Welt“ in sich. Nicht daß er sich je in eine „mystische Ecke“ seines Gefühlslebens zurückzuziehen vermocht hätte. Wohl aber gab er sich mit voller Aufgeschlossenheit jenen Werten hin, welche die Beschäftigung mit den großen Schöpfungen von *Kunst und Musik* und die Vertiefung in Größe und *Schönheit der Natur* dem Menschen schenken können.

Seinem Temperament entsprechend fühlte er sich in der Dichtkunst entschieden vom *Lyrischen* und besonders vom *Dramatischen* angezogen. Die

großen Charakterdarsteller *Shakespeare*, *Charles Dickens* und *Ludwig Thoma* waren seine Lieblingsdichter und ihre Gestalten, ein König Lear, Richard III., der Wittiber, lebten in ihm. Und wenn er — gleich *Helmholtz* — ein Bewunderer *Richard Wagners* war, so nicht nur aus Liebe zu dessen Musik, die er selbst meisterhaft am Flügel interpretierte, sondern gerade auch wegen der feinen Charakterzeichnung der großen Gestalten im „Ring“, in „Tristan und Isolde“, in den „Meistersingern“. Frank gehörte zu den regelmäßigen Gästen Bayreuths, dessen Maßstäbe er an die Wagner-Aufführungen der Münchener Oper anlegte. Beethovens „Fidelio“ verfehlte er kaum je. Wie konnte er sich von der ergreifenden Wirkung des Gefangenenchores erschüttern lassen! Nicht minder von der unübertrefflichen Stimmung in *Ludwig Thomas* „Weihnachtslegende“ oder von „Wotans Abschied“ von Brünhilde.

In der großartigen Welt der Alpen war ihm Gott in der Natur nahe. Als junger Mann hatte er sie von ihren höchsten Gipfeln überschaut, in seinen späteren Jahren genoß er sie mit Vorliebe in der Lieblichkeit ihrer Täler, wie der Ramsau oder ließ er sie bei regelmäßigem Ferienaufenthalt in Seis am Schlern nahe der reinen Luft ihrer leuchtenden Gipfel auf sich wirken. In ausgesuchten Schöpfungen großer Impressionisten, besonders in Meisterwerken der Münchener Schule eines *Schleich*, *A. Lier*, *Wenglein*, *Wopfner* kannte er die Stimmungen in sein Heim, die er in der Natur suchte.

In der *Sphäre des Ethischen* suchte und fand Otto Frank schon in frühen Jahren und bis ins hohe Alter Bereicherung bei großen philosophischen Denkern. *J. Lockes* Empirismus lehrte ihn die Erfahrung als die Quelle aller Erkenntnis anzusehen und die Charakterschulung als die Quelle aller Erziehung, sah er doch selbst mit *Jakob Burckhardt* ⁵¹ den Charakter als viel entscheidender für den Menschen an denn Reichtum des Geistes. An *Kant* schulte er sich erkenntniskritisch und setzte sich mit *Schopenhauers* Pessimismus auseinander, der aus metaphysischer Überzeugung entspringt. Immer wieder findet er aber zu der edelsten Gestalt des alten Rom zurück, zu *Marc Aurel*, dessen Selbstermahnungen zu seinem großen Erbauungsbuch werden. Er wird dem Einsamen zum Tröster. Seine festen stoischen Grundsätze, seine Religiosität des rastlosen Tätigseins und der Tatkraft, sein Mut, die Vergänglichkeit alles Irdischen, auch des Ruhmes, sich klar zu machen, seine Weisheit, das eigene innere Gesetz mit dem Gesetz des Alls in Übereinstimmung zu bringen, sein Glaube an den Sieg der Vernunft, seine Form der Reue: „Besser machen!“, seine Melancholie um das nie erjagte Glück der Seele geben ihm Standkraft und Bestätigung, auf dem rechten Wege zu wandeln.

In Franks *Persönlichkeit* und Leben ergänzten sich die polaren Gegensätze, wie *Goethe* immer wieder betonte, und steigerten sich im Goetheschen Sinne zur *tätigen Einheit*. An seiner Wissenschaft ist Frank menschlich gewachsen. Ihre Erkenntnisse haben ihn in seinen menschlichen Schwächen geläutert, den Menschen in ihm vollendet und zur Weisheit geführt.

Wissenschaftliche Leistung und Persönlichkeitswirkung verschafften ihm höchste Achtung auch bei denen, die nicht tiefer in sein Inneres blicken durften. Groß war sein *Ansehen* vor allem auch in den *wissenschaftlichen Krei-*

sen des Auslandes; es ermöglichte ihm, in besonderem Maße für die Wiederanknüpfung der wissenschaftlichen und menschlichen Beziehungen nach dem ersten Weltkrieg tätig zu sein. So war es wohl begründet, daß er auf dem internationalen Physiologen-Kongreß in Edinburgh 1923 zusammen mit *Starling*, *Johanson*, *Howell*, *Gley*, *Einthoven* und *Botazzi* in das internationale Physiologen-Komitee berufen wurde, in das wenige Jahre später auch *Pawlow* gewählt wurde. Noch auf dem Kongreß in Leningrad-Moskau 1935 vertrat er im Komitee die Physiologen des deutschen Sprachgebietes. Als ihm 1938 für den Züricher Kongreß dieses Recht durch die Bestellung eines deutschen „Delegationsführers“ in einer Gleichschaltungsmaßnahme der Regierung bestritten werden sollte, blieb er aus Protest erstmals dem internationalen Treffen der Physiologen fern. Er sollte den Sieg der „Immanenten Gerechtigkeit“ Kants „in allen Dingen“, an den er immer geglaubt hatte, in diesem Falle selbst nicht mehr erleben.

Nun hat sich Otto Frank zu jenen unvergänglichen Männern gesellt, die er selbst als Vorbilder verehrt und denen er nachgeeifert hat, zu *Carl Ludwig*, *Carl Voit*, *Hermann v. Helmholtz*; er hat sie selbst als unzerstörbaren Schatz für das Volk bezeichnet, das sie besitzt. Vereint hat er sich wieder mit seinen gleichgesinnten Freunden, mit *Einthoven*, *Tigerstedt*, *Pawlow*, *Lusk* und *Starling*. Ihre Wiege stand nicht im gleichen Vaterland, ihre Sprache gebrauchte verschiedene Laute, aber ihr Geist wandelte auf den gleichen Pfaden, die zu Höhe und Glück der Menschheit weisen.

Wir späten Schüler wollen, den Blick erhebend zu der lebensvollen Büste Otto Franks, die uns *Bleekers* Meisterhand geschenkt, von dem Fluidum seines Geistes etwas auf uns überströmen lassen und die ernste Mahnung beherzigen, in die er mit den Worten von Prometheus an die Menschen sein Gedenken an den eigenen Lehrer *C. Voit* einst ausklingen ließ:

Neues freut mich nicht, und ausgestattet
ist genugsam dies Geschlecht zur Erde.
Freilich frönt es nur dem heut'gen Tage,
Gestrigen Ereignens denkt's nur selten;
Möchten sie Vergangenes mehr beherz'gen,
Gegenwärt'ges, formend, mehr sich eignen,
Wär es gut für alle; solches wünscht ich.

Goethe, Pandora.

Literatur

- 1 *Hahn*, A., Nachruf auf O. Frank vor der Bayer. Akademie d. Wiss. 1947 —
- 2 *Lusk*, Gr., *Annals Med. Hist.* **3**, 583, (1931) — 3 *Konen*, H., Gedenkfeier f. H. v. Helmholtz, Bonn 1922 — 4 *Straub*, H., *D. Arch. klin. Med.* **115**, 531 (1914); **116**, 409 (1914); **118**, 214 (1915); **121**, 394 (1917) — 5 *Knebel*, R., *Arch. exp. Path. u. Pharm.* **197**, 485 u. 496 (1941) — 6 *Straub*, W., *Z. Biol.* **42**, 363 (1901); *Pflügers Arch.* **86**, 504 (1901); *Z. exp. Path. u. Ther. u. a.* — 7 *Broemser*, Ph., *Verh. d. dt. Ges. f. Kreislauff.* **12**, 297 (1939); **1**, 489 (1905) — 8 *Wezler*, K., *Z. Altersforschung* **III**, 199 (1942) — 9 *Reindell* u. *Delius*, *D. Arch. klin. Med.* **193**, 639 (1948) — 10 *Reichel*, H., *Z. Biol.* **97**, 429 (1936); **99**, 63 u. 590 (1938); **99**, 581 (1938) — 11 *Starling*, E. H., *Das Gesetz der Herzarbeit*, Abh. a. d. Geb. d. Biol. u. Med. Verlag Bircher, Bern und

Leipzig 1920 — 12 *Gremels, H.*, Arch. exp. Path. u. Pharm. **186**, 625 (1937) — 13 *Blix*, Skandin. Arch. **3**, 305 — 14 *Frank, O.*, Handb. physiol. Meth. von Tigerstedt **I**. Bd. 4. Abt. u. **II**. Bd. 4. Abt. II (Hämodynamik) — 15 *Bense, M.*, Konturen einer Geistesgeschichte d. Mathematik, 2. Aufl., Hamburg, Claassen u. Goverts, 1948 — 16 *Mach, E.*, Sitzgber. d. Kaiserl. Akad. d. Wiss. Bd. **46**, 157 u. Bd. **47**, 83 — 17 *Broemser, Ph.*, Die Bedeutung der Lehre v. d. erzw. Schwingungen in d. Physiol., Habilitat. Schrift, München 1918 — Abderh. Handb. d. physiol. Methodik Abt. 5, Teil I, 1921 — 18 *Ranke, O. F.*, Erg. Physiol. **44** — 19 *Hansen, A. T.*, Pressure Measurement in the Human Organism, Copenhagen, Technisk Forlag, 1949 — 20 *Wezler, K. u. R. Thauer*, Z. ges. exp. Med. **108**, 377 (1940) — 21 *Schroeder, W.*, Arch. Kreislauff. **XV**, 24 (1949) — 22 *Wagner, R.*, Method. u. Ergebn. fortlauf. Blutdruck-Schreibg. am Menschen, Leipzig 1942 — 23 *Wetterer, E.*, Z. Biol. **98**, 26 (1937); **99**, 158 (1938) — 24 *Kolin*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **35**, 53 (1936) — 25 *Röntgen, W.*, Poggendorfs Ann. Phys. **159**, 1876 — 26 *Wezler, K.*, Z. Kreislauff. **27**, 721 (1935) — 27 *Wezler, K. u. K. Greven*, Z. ges. exp. Med. **105**, 540 (1939) — 28 *Strasburger, J.*, Z. Klin. Med. **54**, 373 (1904); D. Arch. klin. Med. **91**, 378 (1907) — 29 *v. Recklinghausen, H.*, Arch. exp. Path. u. Pharm. **55**, 376 (1906) — 30 *Erlanger u. Hooker*, Hopkins Hosp. Rep. **12**, 145 (1904) — 31 *Wezler, K. u. A. Böger*, Arch. exp. Path. u. Pharm. **184**, 17 u. 482 (1937) — 32 *Wetterer, E.*, Z. Biol. **100**, 260 (1940) — 33 *Landes, Z. Biol.* **101**, 1 (1942); Z. ges. inn. Med. u. Grenzgeb. **1947**, 472 — 34 *Broemser, Ph.*, Luftfahrtmediz. Abt. II, 5 (1938) — 35 *Wezler, K. u. A. Böger*, Erg. Physiol. **41**, 292 (1939) — 36 *v. Helmholtz, H.*, Die Lehre von den Tonempfindungen, Braunschweig, Vieweg, 1877 — 37 *Békésy*: Akust. Z. **1941**, 1 u. 265; Z. techn. Physik **1936**, 522; Elektr. Nachr. Techn. **1935**, 71 — 38 *Hill, A. V.*, Erg. Physiol. **15**, 340 (1916); **22**, 309 (1923) — 39 *Reichel, H.*, Z. Biol. **98**, 510 (1938); **101**, 1 (1943) — 40 *Bethe, A.*, Pflügers Arch. **142**, 291 (1911) — 41 *Parnas*, Pflügers Arch. **134**, 488 (1910) — 42 *Bozler, E.*, Amer. J. Physiol. **124**, 502 (1938); **144**, 693 (1945); **146**, 496 (1946); Biological Symposia Vol. **III**, 1941 — 43 *v. Buddenbrock*, Grundriß d. vergl. Physiol.; 2. Aufl., Berlin, Verlag Borntraeger, 1939, 2. Bd. S. 1050 — 44 *Lange-Eichenbaum*, Genie, Irrsinn u. Ruhm, München, Reinhardt, 1928 — 45 *Kretschmer, E.*, Körperbau u. Charakter, 19. Aufl., Springer, 1948 — Geniale Menschen, 4. Aufl., Springer, 1948 — 46 *v. Weizsäcker, C. F.*, Die Geschichte der Natur, Stuttgart, Hirzel, 1948 — 47 *Madelung, E.*, Natur u. Volk. **70**, 421 (1940) — 48 *Riehl, A.*, Logik u. Erkenntnistheorie. System, Philosophie der „Kultur u. Gegenwart“, 2. Aufl., Berlin u. Leipzig — 49 *Hartmann, Nic.*, Philosoph. Grundfragen der Biol., Göttingen 1912 — Grundzüge einer Metaphysik d. Erkenntnis, Berlin 1921 — 50 *Hartmann, M.*, Die method. Grundl. d. Biol., Leipzig, Verlag Meiner, 1933 — 51 *Burckhardt, Jak.*, Briefe S. 230

Veröffentlichungen von Otto Frank

1 Die Resorption der Fettsäuren mit Umgehung des Brustgangs. Arch. Anat. u. Physiol. **1892** — 2 Der Hebel des Weiß'schen Phonoskopes. Z. Biol. **55**, 530, 1911 — 3 Eine oxydative Spaltung der Fettsäuren bei gewöhnlicher Temperatur ohne Fermente. Du Bois Arch. **1894**, 51 — 4 Die Vervielfältigung von Kurven auf photo-mechanischem Weg. Arch. Anat. u. Physiol., **1894** — 5 Zur Lehre von der Fett-resorption. Arch. Anat. u. Physiol., **1894** — 6 Dynamik des Herzmuskels. Z. Biol., **32**, 370, 1895 — 7 Carl Ludwig. M. M. W., 1895 — 8 Skelettmuskel und Herzmuskel. Frankfurter Naturforscher-Vers., 1896 — 9 Eine Methode Fleisch von Fett zu befreien. Z. Biol., **35**, 1897 — 10 Die Wirkung von Digitalis aufs Herz. Sitzgber. morph. Ges. München, 1897, S. 14 — 11 Verlangsamung und Beschleunigung des Herzschlages. Sitzber. Ges. Morph. München, 1897 — 12 Ein experimentelles Hilfsmittel für eine Kritik der Kammerdruckkurven. Z. Biol. **35**, 1897 — 13 Die Abeit des Herzens und ihre Bestimmung durch den Herzindikator. Sitzgber. Ges. Morph. München, 1898 — 14 Bericht über die Fortschritte der Physiologie. M. M. W. **40**, 1898 — 15 Die Resorption des Aethylesters der höheren Fettsäuren. Z. Biol.

36, 1898 — 16 Gibt es einen echten Herztetanus? Sitzgber. Ges. Morph. u. Physiol. München, 1898 — 17 Gibt es einen echten Herztetanus? Z. Biol. 38, 1899 — 18 Prinzip der Pitotschen Röhren zur Bestimmung der Blutgeschwindigkeit. Z. Biol. 37, 1, 1899 — 19 Die Grundform des arteriellen Pulses. Z. Biol. 37, 483, 1899 — 20 Die Wirkung von Coffein auf den Herzmuskel (mit E. Weinland). Sitzgber. Ges. Morph. u. Physiol. München, 1899 — 21 Über die sog. Hemisystolie. D. Arch. klin. Med. 65, 1900 — 22 Isometrie und Isotonie des Herzmuskels. Z. Biol. 41, 14, 1901 — 23 Eine Vorrichtung zur photographischen Registrierung von Bewegungsvorgängen. Z. Biol. 41, 1901 — 24 Der Ablauf der Zersetzungen im tierischen Organismus bei der Ausschaltung der Muskeln durch Curare (mit F. Voit). Z. Biol. 42, 309, 1901 — 25 Einfluß der Häufigkeit des Herzschlages auf den Blutdruck. Z. Biol. 41, 1, 1901. (Neue Folge 23) — 26 Der Ablauf der Eiweißzersetzungen nach Fütterung mit abundanten Eiweißmengen (mit Trommsdorff). Z. Biol. 43, 258, 1902 — 27 Die Wirkung von Curare auf die Ausscheidung der CO_2 und des Stickstoffs. Z. Biol. 43, 117, 1902 — 28 Kritik der elastischen Manometer. Z. Biol. 44, 445, 1903 — 29 Die Wirkung von Pilokarpin auf die Zersetzung im tierischen Organismus. Z. Biol. 44, 1903 — 30 Theorie des Kolbenmanometers. Z. Biol. 45, 465, 1904 — 31 Der Puls in den Arterien. Z. Biol. 46, 441, 1904 — 32 Registrierung des Pulses durch einen Spiegelsphygmographen. M. M. W. 42, 1904 — 33 Die unmittelbare Registrierung der Herztöne. M. M. W. 22, 1904 — 34 Prinzipien der Konstruktion von Schreibhebeln. Z. Biol. 45, 480, 1904 — 35 Konstruktion und Durchrechnung von Registrierspiegeln. Z. Biol. 46, 421, 1904 — 36 E. J. Marey. M. M. W. 45, 1904 — 37 Thermodynamik des Muskels. Erg. Physiol. III/2, 348, 1904 — 38 Der Puls in den Arterien. Z. Biol. 46, 1904 — 39 Statik der Membranmanometer und Lufttransmission. Z. Biol. 48, 498, 1906 — 40 Analyse endlicher Dehnungen u. Elastizität des Kautschuks. Ann. Physik. 21, IV. Folge, 602, 1906 — 41 Einwirkung der überlebenden Dünndarmschleimhaut auf Seifen, Fettsäuren und Fette. Z. Biol. 47, 1906 — 42 Dynamik der Membranmanometer und Lufttransmission. Z. Biol. 50, 309, 1907 — 43 Ein neuer Sphygmograph. Z. Biol. 49, 70, 1907 — 44 Konstruktion und Theorie eines neuen Tachographen. Z. Biol. 50, 303, 1907 — 45 Einfluß der Herztemperatur auf die Erregbarkeit der beschleunigten und verlangsamten Nerven. Z. Biol. 49, 1907 — 46 Endliche Ausbauchungen einer aufgespannten elastischen Membran. Z. Biol. 50, 281, 1908 — 47 Carl v. Voit. Z. Biol. 51, 1908. Verlag d. K. B. Akad. d. Wiss. Münch. 1910 — 48 Über das Cardiogramm und den 1ten Herzton. Verhandlg. Kongr. f. inn. Med. XXV. Kongr. Wien 1908 — 49 Cardiogramm und Herztöne D. M. W. 1908 (Mediz. Ges. Gießen) — 50 Entgegnung an Herrn Nikolai. Z. Biol. 51, 1908 — 51 Ein Kymographion für photographische Registrierung. Z. biol. Techn. u. Method. I, 105, 1908 — 52 Prinzipien der graphischen Registrierung. Z. Biol. 53, 429, 1910 — 53 Ein neues Spiegelmanometer. Z. Biol. 53, 1910 — 54 Ein neues Federmanometer. Z. Biol. 54, 1910. — 55 Theorie der Gravitationsmanometer. Z. Biol. 54, 1910 — 56 Die Arbeit für die Bewegung eines Manometers. Z. Biol. 54, 527 u. 559, 1910 — 57 Die Dehnung einer kugelförmigen Blase. Z. Biol. 54, 531, 1910 — 58 Zur Arbeitsberechnung am Hg-Manometer. Z. Biol. 55, 1911 — 59 Bemerkung zu der Abhandlung von Th. Christensen: Zur Arbeitsberechnung am Hg-Manometer. Z. Biol. 55, 463, 1911 — 60 Hämodynamik. Tigerstedts Handb. d. physiol. Methodik I, 4, 1911 und II, 4, 1911 — 61 Zur Lehre von der erzwungenen Schwingung. Z. Biol. 56, 398, 1911 — 62 Beobachtungen am ausgeschnittenen Warmblüterherzen (mit v. Skramlik). Sitzgber. Ges. Morph. u. Physiol. 1911 — 63 Elementare Irrtümer in der „Erwiderung“ von Clemens Schäfer. Z. Biol. 57, 360, 1911 — 64 Theorie des Lufttonographen. Z. Biol. 57, 176, 1911 — 65 Zu den Angriffen K. Hürthles auf meine „Kritik der elastischen Manometer“. Z. Biol. 55, 1911 — 66 Über die „kritischen Randglossen“ von Clemens Schäfer zu meinen theoretischen Untersuchungen. Z. Biol. 55, 1911 — 67 Die Theorie des Transmissionsmanometers. Z. Biol. 57, 171, 1911 — 68 Experimentelle Prüfung der Frank'schen Theorie der Schwingungen von Flüssigkeitssäulen (mit Broemser und J. Petter). Z. Biol. 59, 232, 1912 — 69 Ergebnisse der gegen meine Theorie gerichteten Polemik. Z. Biol. 58, 31, 1912 — 70 Ein neues Verfahren zur Registrierung von

Schallphänomenen (mit Broemser). Sitzgber. Ges. Morph. u. Physiol. München, 1912 — 71 Die Resorption der Monoglyzeride der höheren Fettsäuren (mit Agyris). Z. Biol. **59**, 143, 1912 — 72 Beobachtungen am ausgeschnittenen Warmblüterherzen (mit v. Skramlik). Sitzgber. Ges. Morph. u. Physiol. München, 1912 — 73 Die Deformation der Segmentmembran (mit Sommerfeld). Z. Biol. **61**, 264, 1913 — 74 Hämodynamik. Tigerstedts Handb. d. physiol. Methodik **II/2**, 1913 — 75 Statik der Membrandeformationen. Z. Biol. **60**, 365, 1913 — 76 Die Membran als Registrierungssystem. Z. Biol. **60**, 358, 1913 — 77 Die Theorie der Segmentkolbenkapsel. Z. Biol. **59**, 526, 1913 — 78 Die Prinzipien der Schallregistrierung. Z. Biol. **64**, 125, 1914. (Neue Folge **46**) — 79 Ludimar Hermann. Nekrolog. Ber. d. Akademie d. Wiss. 1915 — 80 Anwendung des Prinzips der gekoppelten Schwingungen auf einige physiologische Probleme. Sitzgber. bayer. Akad. d. Wiss. **I**, 289, 1915 u. **I**, 107, 1918 — 81 Elastizität der Blutgefäße. Z. Biol. **71**, 255, 1920 — 82 Die Theorie der Segmentkapsel (Rotationskapsel). Z. Biol. **74**, 17, 1921 — 83 Die Leitung des Schalls im Ohr. Sitzgber. Ges. Morph. u. Physiol. München **XXXIV.**, 34, 1922 — 84 Die Bewegung des Herzens. Sitzgber. Ges. Morph. u. Phys. München, **XXXIV.**, 74, 1922 — 85 Leitung des Schalls im Ohr. Sitzgber. bayer. Akad. d. Wiss. (math.-phy. Klasse), Verlag d. bayer. Akademie d. Wiss.) **S. 11**, 1923 — 86 Theorie der gekoppelten Schwingungen. Z. Biol. **79**, 191, 1923 — 87 Ein neues optisches Federmanometer. Z. Biol. **82**, 49, 1924 — 88 Die sog. denkenden Tiere. D. M. W. Nr. 24, 1914 — 89 Dehnung einer Membran in 2 Richtungen. Z. Biol. **82**, 66, 1924 — 90 Siegfried Garten zum Gedächtnis. Z. Biol. **81**, 1924 — 91 Gemeinschaftliche Schwingungen von Luft- und Flüssigkeitssäulen. Z. Biol. **83**, 1925 — 92 Die Moens'schen Schließungs- und Öffnungsschwingungen als gekoppelte Schwingungen. Z. Biol. **83**, 1925 — 93 Zur Theorie der elektrischen Transmission. Z. Biol. **83**, 275, 1925 — 94 Theorie und Konstruktion des Hebelmanometers. Z. Biol. **83**, 1925 — 95 Theorie der Pulswellen. Z. Biol. **85**, 91, 1926 — 96 Das Altern der Arterien. Sitzgber. Ges. Morph. u. Physiol. München **XXXVII.**, 23, 1926 — 97 Der arterielle Puls. Sitzgber. Ges. Morph. u. Phys. München. **XXXVII.**, 33, 1926 — 98 Der arterielle Puls. III. Mitteilg. Abstracts of Communications to the XIIth Intern. Physiol. Congress, held at Stockholm August 1926. (Skand. Arch. **49**, 1926) — 99 Die Rußschreibung (mit Petter). Z. Biol. **84**, 207, 1926 — 100 Physiol. Probleme, welche auf „Belastete“ Randveraufgaben führen (mit Sommerfeld). Proc. of London Math. Soc. Ser. 2, Vol. **26**, 135, 1926 — 101 Der arterielle Puls. II. Mitteilg. Sitzgber. Ges. Morph. u. Physiol. München **XXXVIII.**, 32, 1927/28 — 102 Der Ablauf der Geschwindigkeit in der Aorta. Sitzgber. Ges. Morph. u. Physiol. München **XXXVIII.**, 1, 1927/28 — 103 Ein optischer Muskelindikator. Z. Biol. **87**, 421, 1928 — 104 Modell für die Strömung in dem Aortenbogen. Z. Biol. **88**, 245, 1928 — 105 Die Elastizität der Blutgefäße. Z. Biol. **88**, 105, 1928 — 106 Das Aufblähen von Schläuchen und kugelförmigen Blasen. Z. Biol. **88**, 93, 1928 — 107 Über einige in den physiol. Instituten von Gießen und München ausgebildete Methoden. Z. Biol. **87**, 419, 1928 — 108 W. Einthoven. Nekrolog. Ber. d. Akad. d. Wiss. 1928 — 109 J. Langley. Nekrolog. Ber. d. Akad. d. Wiss., 1928 — 110 Max v. Gruber. Nekrolog. Akademierede 1928 — 111 Der Ablauf der Strömungsgeschwindigkeit in den Gefäßen. Z. Biol. **88**, 249, 1928 — 112 J. v. Kries. Nekrolog. Ber. d. Akad. d. Wiss., 1928/29 — 113 Erzeugung von Manometer-Ausschlägen durch Bewegung des Manometerrohres (Erschütterungen). Z. Biol. **89**, 292, 1929 — 114 Lokale Kompression eines elastischen Rohres (mit K. Wezler u. M. Hochrein). Z. Biol. **89**, 249, 1929 — 115 Die Geschwindigkeit des Blutes in den Gefäßen. (11. Tagg. d. D. Physiol. Ges. Kiel 22.—24. Mai 1929) Ber. über d. ges. Physiol. **51**, 1929 — 116 Kurze Bemerkungen über die Bestimmung der Blutgeschwindigkeit. Sitzgber. Ges. Morph. u. Physiol. München **XXXIX.**, 18, 1929 — 117 Zur Methodik der Bestimmung der Blutgeschwindigkeit. Sitzgber. Ges. Morph. u. Physiol. München. **XXXIX.**, 79, 1929 — 118 Theorie und Konstruktion einer registrierenden Stromuhr. Z. Biol. **89**, 167, 1929 — 119 Theorie und Konstruktion eines optischen Strompendels. Z. Biol. **89**, 83, 1929 — 120 Theorie der Kardiographen. Z. Biol. **89**, 289, 1929 — 121 Zur Theorie der Sphygmographen. Z. Biol. **89**, 263, 1929 — 122 Theorie der Lufttransmissions-Sphygmographen. Z.

Biol. 89, 274, 1929 — 123 Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen- und Windkesseltheorie. Z. Biol. 90, 405, 1930 — 124 Bemerkungen zu der Abhandlung von Otto Ranke: Über die Registrierung d. Strömungsgeschwindigkeit usw. Z. Biol. 90, 161, 1930 — 125 Zur Bestimmung des Blutdrucks beim Menschen (mit K. Wezler). Z. Biol. 91, 439, 1931 — 126 Erwin Voit zum Gedächtnis. Z. Biol. 93, 11, 1932 — 127 Zur Erinnerung an den 100. Geburtstag von Carl Voit. Z. Biol. 93, 1, 1932 — 128 Nachrufe auf M. v. Frey, M. Rubner. Jb. Bayr. Akad. d. Wiss. 1932 — 129 Die Kontraktion von Sinus, Atrium und Ventrikel des Froschherzens. Z. Biol. 97, 78, 1936 — 130 Herstellung von stereoskopischen kinematographischen Aufnahmen. Z. Biol. 97, 427, 1936 — 131 Das physiologische Institut und die physiologische Sammlung. Chronik der Universität 1926

Walter Eichler †

Von Richard Jung (Freiburg i. Br.)

Am 30. August 1942 fiel *Walter Eichler* als Truppenarzt in Rußland vor Stalingrad. Mit ihm verlor die deutsche Physiologie einen ihrer besten jungen Köpfe. Dieser Verlust traf vor allem die Entwicklung der Nervenphysiologie.

Am 9. Mai 1904 als Sohn des Privatdozenten *Max Eichler* in Bonn geboren, begann *Walter Eichler* 1923 sein Studium mit einem Semester Maschinentechnik in Danzig. Darauf wandte er sich mit einer von Jugend auf geförderten technisch-mathematischen Schulung der Medizin zu. Er studierte in seiner Heimatstadt Bonn und arbeitete dort schon als Student am Physiologischen Institut, in dem die Traditionen *Johannes Müllers* und *Verworn's* lebten. Seine ersten Lehrer *Ebbecke* und *Matthaei* gaben ihm entscheidende wissenschaftliche Anregungen. Er war dann Assistent der Physiologischen Institute in Jena 1930—31 bei *von Skramlik*, 1931—32 in Tübingen bei *Kohlrusch* und seit 1933 in Freiburg bei *Paul Hoffmann*. Diese Reihe seiner Lehrer zeigt *Eichlers* klaren Entwicklungsgang in der *Neurophysiologie*, für den aber nicht der Lehrer, sondern *Eichlers* Eigenwilligkeit das Entscheidende war. Seine ersten experimentellen Arbeiten waren dauernde Kämpfe mit primitiven Hilfsmitteln, bis er in Freiburg durch die Förderung *Hoffmanns* ein Kathodenstrahlgerät mit einem Gleichstromverstärker nach seinen Wünschen und Plänen zusammenbauen konnte. 1938 wurde er Dozent an der Universität Freiburg. Seit Februar 1940 war er beim Heer als Truppenarzt. Einen Ruf auf den physiologischen Lehrstuhl nach Posen lehnte er 1941 ab.

In seiner *Persönlichkeit* vereinigte *Eichler* vitale Impulsivität mit schärfster Kritik. In seiner Begabung trafen sich mathematische Exaktheit und technische Geschicklichkeit mit klarer Gedankenführung und Folgerichtigkeit als Voraussetzungen für die exakte Nervenphysiologie. Frischer Vortrag und saubere Formulierungsgabe bestimmten ihn zum akademischen Lehrer. Ein prägnanter Zug *Eichlers* war seine kritische Schärfe, die sich in der Diskussion manchmal zu einer bissigen Form übersteigerte. Die Zusammenarbeit mit ihm war bei seiner impulsiven und häufig schroffen Art nicht leicht. Er legte an die anderen denselben kritischen Maßstab wie an sich selbst, blieb nicht im Negativen stecken, sondern dachte alles konsequent bis zur positiven Folgerung durch.

Eichlers Arbeiten standen ganz im Zeichen der *Nervenphysiologie*, beginnend mit seiner Bonner Dissertation¹ von 1929. Unter dem Einfluß von *Skramliks* beschäftigte er sich in Jena kurz mit der vergleichenden Herz- und Kreislaufphysiologie^{2, 3, 6}, über die er 1938 in Freiburg seine Antritts-

vorlesung hielt. Auch die *Sinnesphysiologie* bearbeitete er damals in 2 Schriften über die verlangsamte Reaktionszeit beim reinen Schmerzreiz⁴ und über den rhythmischen Wechsel der Gestaltwahrnehmung⁵. Auf die objektive Fundierung seiner sinnesphysiologischen Arbeit über die Leitungszeit der Hautsinnesqualitäten kam er dann 1937 mit elektrophysiologischer Methodik wieder zurück¹⁸. Es gelang ihm als erstem, beim menschlichen Nerven in situ die Leitungsgeschwindigkeit verschiedener Fasern durch die Darstellung der Aktionspotentiale objektiv zu bestimmen, was bisher amerikanischen Forschern nur am freigelegten Nerven möglich gewesen war. Die *Elektrophysiologie am Menschen* wurde nach Ausarbeitung der methodischen Grundlagen eines der Hauptarbeitsgebiete *Eichlers*, das er mit *P. Hoffmann* und den Klinikern *Ruffin*, *v. Hattingberg*, *Jantz* und mir seit 1935 bearbeitete. Die elektromyographischen Untersuchungen über Reflex¹⁵ und Ermüdung¹⁶ beim Gesunden, über Myasthenie¹⁷, Myotonie¹⁹ und Paroxysmale Lähmung²⁴ sind veröffentlicht, der größere Teil des Materials über die Myopathien, die neuralen und spinalen Muskelatrophien und die Tetanie liegt noch unbearbeitet da. Bei der Myotonie fand *Eichler* eine rhythmische Eigentätigkeit der Endplatte, die er als Entwicklungsstörung und Rückkehr zur phylogenetisch älteren Funktion einer peripheren Ganglienzelle auffaßte. Bei der Paroxysmalen Lähmung fanden sich weitere theoretisch wichtige Phänomene der Bahnung und Hemmung an Endplatte und Muskelfaser mit Beziehungen zu Elektrolytverschiebungen und Stoffwechselveränderungen im Muskel. Daneben liefen Untersuchungen über die *Reizgesetze am peripheren Nerven*, die *Eichler* seit 1929 immer weiter fortsetzte und die seine bedeutendste und bleibende Leistung in der Physiologie darstellen. Nach seiner großen theoretischen Ableitung über das Kondensatorkernleitermodell des Nerven und über Schwelle, Akkomodation und Elektrotonus als Phänomene der Erregungsleitung⁹ folgten einige kleine Arbeiten, die mit den einfachsten Hilfsmitteln seine theoretischen Anschauungen bestätigten^{10, 11, 13, 14}. Die wirklich exakte Ausarbeitung leistete er dann in den Jahren 1937 bis 1939 mit seinem Kathodenstrahlgerät. Seine letzten beiden Arbeiten über die Entwicklung der Nervenenerregung am Reizorte^{22, 23} sind seine besten. Sie klärten die Schwellenbedingung und die Frage der aktiven physiologischen Polarisation und widerlegten die seit *Nernst* vertretene Annahme einer konstanten passiven Gewbspolarisation als Schwellenbedingung. *Eichlers* dynamische Schwellentheorie löste damit alle alten mechanischen Auslösetheorien ab: Die passive physikalische Polarisation löst die Erregung nicht aus, sondern *beschleunigt den latenten Erregungsprozeß des Nerven stetig*. Die ausgezeichneten Oszillogramme von den Latenzzeiten und von den physikalischen und elektrotonischen Vorgängen am Nerven werden immer ein Musterbeispiel für derartige Arbeiten bleiben. Die geplante dritte Arbeit über Rhythmus, Bahnung und Hemmung als latente Elementarphänomene des Nerven konnte *Eichler* nicht mehr veröffentlichen. Sie blieb ebenso unausgeführt wie sein Plan einer Monographie über die Nervenenerregung, der ihn noch während seiner Militärzeit und selbst während der Kämpfe in Rußland beschäftigte. Was er von der letzten Arbeit, die den Nerven auch als Synapsenmodell darstellen sollte, hinterlassen

hat, sind eine allgemeine Einleitung, die Registrierungen und eine lange Reihe mathematischer Ableitungen, deren Auswertung nur *Eichler* selbst hätte machen können. Schon vor dieser letzten Arbeit hatte sich *Eichler* für das *Synapsenproblem* interessiert. Ausgehend von seinen Untersuchungen über die Myotonie und die Veratrinkontraktur, zeigte er in 2 Arbeiten^{20, 21}, wie die Muskelendplatte zur wiederholten Entladung fähig ist und bewies durch die Ableitung der Aktionspotentiale von Wurzel und Nerv, daß die Endplatte vom motorischen Nerven durch eine Synapse getrennt sein muß. Die Endplatte entspricht der peripheren Ganglionzelle im autonomen System, der motorische Nerv der präganglionären Faser. *Eichlers* leitende Idee, die er in seiner unvollendeten Arbeit 1939 beweisen wollte, war die Ableitung der Synapseneigenschaften vom Nervenmodell, in dem diese Eigenschaften auch ohne Verletzung latent vorhanden sind. Dies war schon ein alter Gedanke von *Keith Lucas*, der aber bisher nicht exakt fundiert wurde und den auch *Erlangers* und *Granits* neueste Arbeiten über die künstliche Synapse am narkotisierten oder verletzten Nerven noch nicht beweisen konnten. Die Theorie der chemischen Übertragung wollte *Eichler* umkehren und den Wirkstoff Acetylcholin durch einen physikalisch-chemisch-energetischen Vorgang bei der Nervenregung erklären. Inzwischen ist die Forschung tatsächlich in dieser Richtung weitergegangen. *v. Muralt* und andere haben verschiedene „Aktionssubstanzen“ als Teilprozesse der Nervenregung dargestellt.

Zu dem Verlust *Eichlers* für die Elektrophysiologie gibt es eine Parallele aus dem ersten Weltkrieg: den Fliegertod *Keith Lucas* 1916. Wenn *Adrian* einmal gesagt hat, daß die Entwicklung der Nervenphysiologie durch den Tod seines Lehrers *Lucas* verzögert wurde, dürfen wir ähnliches auch von *Eichlers* Tod annehmen. Wir können als *Eichlers* jüngere Freunde und Mitarbeiter vielleicht nur wenige Einzelbefunde von ihm ausarbeiten. Sein eigentliches Werk, an dem seine ganze wissenschaftliche Liebe hing — die theoretische und mathematische Durchdringung der Nervenphysiologie und ihre experimentelle Bestätigung — kann keiner von uns in seinem Sinne fortsetzen.

Eichler war immer aufgeschlossen für das Geschehen der Zeit. Er hielt es mit allen Folgen des Krieges für notwendig und für diese Notwendigkeit ist er gefallen. Er hätte auch im Kriege friedlich als ordentlicher Professor in einem eigens für ihn eingerichteten Institut arbeiten können. Aber er wollte nicht und blieb bei der Truppe. Wer ihn genau kannte, der wußte, daß dies alles seinem Wesen entsprach. Sein Tod war die klare Konsequenz seines Lebens, seiner Persönlichkeit und seiner Überzeugung.

Wissenschaftliche Arbeiten Eichlers

1 Über die Erregbarkeitsmessung (absolute Schwellenspannung) und den Einfluß des äußeren Widerstandes bei der Nervenreizung. *Z. Biol.* 88, 315 (1929) — 2 Der Druck im Herzbeutel und die Kreislauffähigkeit. *Biologia generalis* 5, 563 (1929) — 3 Untersuchungen über das Kreislaufsystem der Weichtiere. *Z. vergleich. Physiol.* 10, 778 (1929) — 4 Über die Reaktionszeiten bei Schmerzreizen. *Z. Sinnesphysiol.*

- 60, 325 (1930) — 5 Der rhythmische Wechsel in der Auffassung räumlich-zweideutiger geometrischer Figuren. *Z. Sinnesphysiol.* **61**, 154 (1930) — 6 Die Abhängigkeit der Frequenz der isolierten Automatiezentren des Froschherzens vom Druck. *Biologia generalis* **7**, 1 (1931) — 7 Über die Abhängigkeit der Chronaxie des Nerven vom äußeren Widerstande. *Z. Biol.* **91**, 475 (1931) — 8 Kondensator- und Gleichstromchronaxie und ihre Vergleichbarkeit (Lapiquescher Faktor 0,37). *Z. Biol.* **92**, 331 (1932) — 9 Schwelle, Akkomodation und elektrotonische Erregbarkeitsänderung des Nerven als Phänomene der Erregungsleitung. *Z. Biol.* **93**, 407 (1933) — 10 Die elektrotonische Erregbarkeitsänderung in Abhängigkeit von der Art des Prüfereizes und von der Temperatur. *Z. Biol.* **93**, 527 (1933) — 11 Die Latenzzeit des Nerven im Elektrotonus. *Z. Biol.* **93**, 541 (1933) — 12 Ergänzungen zur Arbeit: Kondensator- und Gleichstromchronaxie (Faktor 0,37). *Z. Biol.* **94**, 177 (1933) — 13 Quantitatives über die Konstanten der Kondensatortheorie der Nervenreizung. *Z. Biol.* **94**, 187 (1933) — 14 Die zur Schwellenreizung des Nerven erforderliche innere Energie und ihr Vergleich mit der Energieproduktion des erregten Nerven. *Z. Biol.* **94**, 201 (1933) — 15 W. Eichler, P. Hoffmann u. M. Schneider: Versuche über die Erregungsleitung bei Eigenreflexen. *Z. Biol.* **94**, 307 (1934) — 16 W. Eichler u. P. Hoffmann: Die Veränderung der Form der Aktionsstromkurve des menschlichen Muskels durch Ermüdung. *Z. Biol.* **96**, 374 (1935) — 17 W. Eichler, P. Hoffmann u. H. Ruffin: Die elektrischen Erscheinungen des myasthenischen Muskels. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **137**, 147 (1935) — 18 Über die Ableitung der Aktionspotentiale vom menschlichen Nerven in situ. *Z. Biol.*, **98**, 182 (1937) — 19 W. Eichler u. I. v. Hattingberg: Elektromyographische Untersuchungen über die Thomsensche Myotonie und die Dystrophia myotonica. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **147**, 36 (1938) — 20 Veratrinkontraktur und Endplattenrhythmik. *Z. Biol.* **99**, 243 (1938) — 21 Ist die Muskelendplatte vom motorischen Spinalnerven durch eine Synapse getrennt? *Z. Biol.* **99**, 266 (1938) — 22 Über die Entwicklung der Nervenenerregung am Reizorte. *Pflügers Arch.* **242**, 468 (1939) — 23 Der Einfluß der stationären elektrotonischen Polarisation auf die Entwicklung der Nervenenerregung am Reizort. *Pflügers Arch.* **242**, 557 (1939) — 24 W. Eichler, H. Jantz u. R. Jung: Elektromyographische Untersuchungen über die Paroxysmale Lähmung. *Z. ges. Neurol. u. Psychiatr.* **170**, 531 (1940)

Spannungsmessungen der Acetylcholincontraktion bei tetanischen und tonischen Skelettmuskeln der Anuren

Von Paul Krüger (Heidelberg) und Hertha Hanisch (Wien)

Mit 3 Abbildungen und 2 Tabellen

Eingegangen am 24. August 1949

In gemeinschaftlich durchgeführten Untersuchungen (Krüger und Förlinger [31]; Krüger, Duspiva, Förlinger [33]) hatten wir gezeigt, daß beim Frosch (*Rana esculenta* und *temporaria*) Muskeln, die mit Acetylcholin eine Dauerkontraktur ergeben und auf übermaximale elektrische Reize mit einer Tiegelschen Kontraktur antworten, einen kleinen, aber relativ konstanten Gehalt an Fasern mit „Säulchenfelderung“¹ besitzen. Sie sind — wie Krüger fand — außerdem durch einen Mindergehalt an säurelöslichem und Kreatinphosphat gegenüber den einheitlich aus Fasern mit „Fibrillenfelderung“ bestehenden Muskeln ausgezeichnet. Aus den Phosphatumsetzungen bei der Ac.-chol.kontraktur hatte Krüger geschlossen, daß „das Acetylcholin nicht spezifisch für die Tonussubstrate in den Tonusfasern ist, sondern auch seine Wirkung auf die Tetanusfasern ausübt.“ (Diese Feststellung hat ihre Bestätigung in den Arbeiten von Beritoff [39] und Narikashvili [39] gefunden.)

Nachdem Förlinger (33) das Vorkommen solcher Fasern mit „Felderstruktur“ auch bei *Bufo vulgaris* (Rectus abdominis, Palmaris, Gastrocnemius, Glutaeus maximus, Deltoideus — nicht dagegen im Sartorius!) und bei *Hyla arborea* (Gastrocnemius) festgestellt hatte, mußte es die nächste Aufgabe sein, das Verhalten der einheitlich aus Fasern mit „Fibrillenstruktur“ bestehenden Muskeln und der gemischten Muskeln gegenüber Ac.-chol. bei anderen Anuren-Arten zu untersuchen bzw. die gleichnamigen Muskeln daraufhin zu prüfen. Gleiche Reaktion berechtigt, auf dieselbe Struktur zu schließen. Ferner war von uns noch nicht untersucht worden, ob auch die Spannungsentwicklung in beiden Muskeltypen verschieden ist.

Diese Untersuchung wurde von Hanisch (Wien) 1933/34 durchgeführt. Aus äußeren Gründen sind die Ergebnisse seinerzeit nicht veröffentlicht worden. Da aber unsere damaligen Befunde seitdem durch eigene und fremde Untersuchungen (Faserstruktur und Innervation; vgl. Häggquist [38—48])

¹ Zur Unterscheidung von der Schafferschen Bezeichnung „Säulchenfelderung“ (93), die ein Artefakt und nicht scharf von der „Fibrillenfelderung“ abgetrennt ist, bezeichne ich jetzt die von uns entdeckten Strukturen mit „Felderstruktur“ und „Fibrillenstruktur“. Genauere Begründung in Krüger (i. Druck).

bes. [40] und [48]) erweitert und als für alle Wirbeltiergruppen gültig aufgezeigt werden konnten (vgl. Krüger-Günther [50]) — es gibt sogar reine Tonusmuskeln, d. h. einheitlich aus Fasern mit „Felderstruktur“ zusammengesetzt und ausschließlich von feinmarkhaltigen Nervenfasern mit Endtrauben („terminaisons en grappe“) versorgt² —, andererseits unsere Ergebnisse durch die Feststellungen von Kuffler a. Gerard (47) über die tonisierende Wirkung der feinen Nervenfasern besonders beim Semitendinosus und Ileo-fibularis von *Rana pipiens*, *R. catesbiana* und Kröten (Art?) und über die rein tetanische Reaktion beim Sartorius und Adductor longus ihre glänzende Bestätigung und Ergänzung gefunden haben, seien die wichtigsten Ergebnisse noch mitgeteilt³. Die Aufdeckung von quantitativen — nicht qualitativen! — und individuellen Unterschieden im Verhalten des gleichen Muskels bei verschiedenen Arten ist ein weiterer Beweis für die Richtigkeit meiner 1933 veröffentlichten Schlüsse, und ist wesentlich für die Beurteilung von Beobachtungen an bestimmten Anuren-Arten.

Es seien zunächst einige Beobachtungen aus der Literatur aufgeführt.

Unterschiede im reizphysiologischen Verhalten des gleichnamigen Muskels bei Fröschen und Kröten hatte schon Ishihara (06) festgestellt: „Der Krötenmuskel gibt geringern Summationseffekt als der Froschmuskel, besonders bei isometrischen Doppelzuckungen.“

Neuschlosz (25) berichtet von einer Angabe von Row (03), nach der die Latenzzeit bei *Rana hexadactyla* (Indien, Ceylon) außerordentlich lang ist und durch NaCl noch merklich verlängert wird.

Bei der Untersuchung der Wirkung des Acetylcholins stellte Riesser (21) fest, daß der Gastrocnemius von *Rana temporaria* bei weitem das „beste Objekt“, daß auch der Krötenmuskel gut, der von *R. esculenta* aber weniger geeignet sei. Simonson (22) hebt hervor, daß der Krötenmuskel wesentlich empfindlicher ist. Durch Neuschlosz (25) wurde die Liste solcher artlicher Unterschiede noch dahin erweitert, daß der Gastrocnemius von *Bufo marinus* (Südamerika) sich ähnlich wie der gleiche Muskel der europäischen Kröte (wohl *B. vulgaris* gemeint, Kr.) und nicht merklich verschieden von dem von *Rana temporaria* verhält. „Demgegenüber erwies sich die in Südamerika häufigste Froschart (*Leptodactylus ocellatus*) dem Cholin und Acetylcholin gegenüber fast vollkommen refraktär und für diese Untersuchungen gänzlich unbrauchbar.“

Der Erste, der eingehend die Auswirkungen einer Reihe von Faktoren (artliche und Rassenverschiedenheiten, Geschlechts- und Altersunterschiede, Einflüsse der Ernährung, der Temperatur — auch jahreszeitliche — wie der Gefangenschaft) auf den Chemismus der Skelettmuskeln und ihr reizphysiologisches Verhalten bei mehreren Anuren-Arten untersuchte, war Heidermanns (27)⁴; (28); (30). Aus der Fülle seiner Feststellungen seien die folgenden wiedergegeben.

Die Reizschwellenwerte für maximalen Öffnungsinduktionsschlag (Gastrocnemius) steigen in folgender Reihe an: *Rana agilis*, *R. temporaria*,

² Die tetanischen Fasern (mit „Fibrillenstruktur“) werden ebenso ausschließlich von dickmarkhaltigen Nervenfasern mit Endplatten („t. en plaque“) innerviert (Krüger, i. Druck).

³ Herrn Kollegen Storch-Wien danke ich herzlich für die Zusendung der in der Bibliothek des Zool. Instituts verwahrten Dissertation: 1934 PN 12 337.

⁴ Es war dies die erste vergl.-physiologische Untersuchung an Muskeln, die auf meine Anregung hin ausgeführt wurde. Kr.

R. esculenta, *Bufo vulgaris* und *viridis*, *Hyla arborea*, *Bombinator pachypus* und *igneus*, *Pelobates fuscus*, *Bufo calamita*.

Die Zuckungsdauer bei Einzelinduktionsreizung beträgt bei frisch gefangenen Tieren bei *Rana esculenta* 0,10 Sek., *R. temporaria* 0,11 Sek., *Bombinator pachypus* 0,12 Sek., *Bufo viridis* 0,13 Sek., *B. vulgaris* 0,16 Sek.

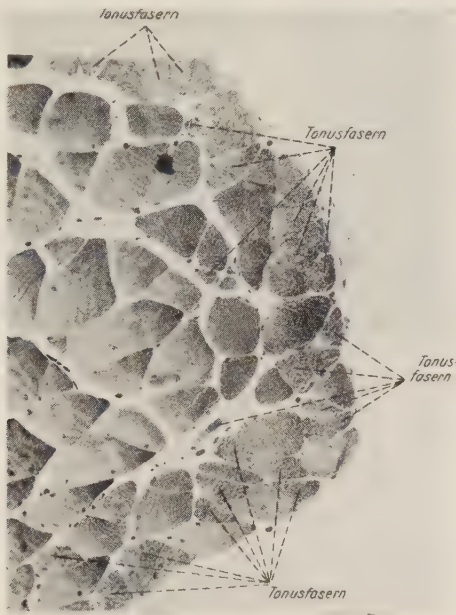


Abb. 1. *Rana esculenta* ♂, Palmaris. Lage der Tonusfasern.

Bei tetanischer Reizung zeigt sich, daß „zuerst eine nur kurze Zeit dauernde schnelle Kontraktion erfolgt und sich daran mehr oder weniger deutlich abgesetzt eine lange Zeit währende langsame anschließt“ (Abb. 6 und 7: *Rana esculenta* schnelle Zuckung deutlich getrennt von langsamer Kontraktion, *Bombinator igneus* nach schnellem Anstieg weiteres stark verlangsamtes Ansteigen; ähnlich bei *Bufo vulgaris*, bei der „der Beginn der langsamen Verkürzung gegen die vorhergegangene schnelle“ nicht festzustellen ist, beide Teile „mehr ineinander übergehen.“ „Die Zeit, während welcher die Kontraktur zurückgeht, ist am kleinsten bei *Rana esculenta*, meist doppelt so groß bei *Rana temporaria*⁵ und sehr groß, mehr als das 10 fache des Wertes von *Rana esculenta*, bei *Bufo vulgaris*⁶ und *Bombinator pachypus*“ [28]).

Beobachtungen, wie sie dann von uns bestätigt und begründet wurden.

⁵ Gleiche Unterschiede haben *Fleckenstein* und *Hertel* (*Pflügers Arch.* 250, 577 (1948)) beim *Rectus abdominis* gemacht: „Der *M. rectus* von *Esculenten* verkürzt sich in Na-freiem Zuckermilieu wesentlich langsamer als der *Temporarienrectus*, dagegen streckt er sich bei Rückkehr in physiologischer NaCl-Lösung meist schneller als der *Temporarienmuskel* wieder in die Länge.“ „Es scheinen auch besondere Empfindlichkeiten „tonisch“ reagierender Muskeln vorzuliegen.“

⁶ Nach *Bottazzi* (*Arch. Anat. Physiol. Physiol. Abt. 3* (1901)) ist die „Contractur“ immer kräftiger im Muskel der Kröte als in dem des Frosches“ (maximale elektrische Schläge; *Bufo vulgaris* und *Rana esculenta*; *Gastrocnemius*).

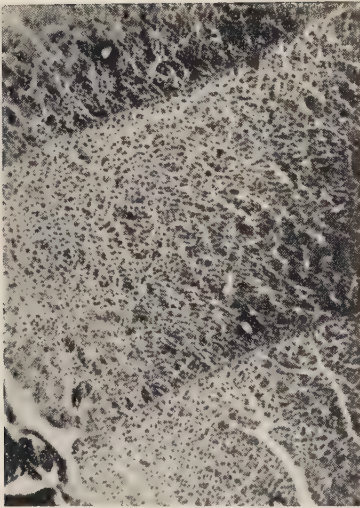


Abb. 2. *Rana esculenta* ♂, Sartorius.
Fasern mit „Fibrillenstruktur“.

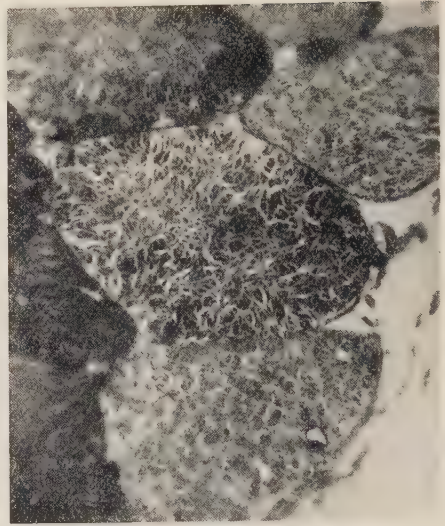


Abb. 3. *Rana esculenta* ♂, Palmaris.
Faser mit „Felderstruktur“.

Methodik

Es wurden folgende Anuren-Arten herangezogen: *Rana esculenta* (vom Plattensee, Ungarn), *R. temporaria* (aus Bonner Gegend, Rheinland), *R. agilis*, *Bufo vulgaris*, *B. viridis*, *Bombinator pachypus*, *B. igneus*, *Hyla arborea* (alle aus Wiener Gegend).

Geprüft wurden hauptsächlich der Sartorius und der Palmaris⁷.

Die Spannungen wurden mit einem kurzen einarmigen Hebel registriert. Der Angriffspunkt des Muskels war stets 7 mm von der Achse entfernt, während die Spiralfeder in der Mehrzahl der Versuche in einem Abstand von 28 mm fixiert war. Ein 20-g-Gewicht bewirkte bei dieser Einstellung einen Ausschlag von 12,5 mm.

Vor Beginn der Versuche wurde der Hebel zunächst ohne Belastung und dann mit 1 g, 5 g, 10 g, 15 g und 20 g geeicht. Die Höchstbelastung für eine Genauigkeit innerhalb der zulässigen Fehlergrenze war 25 g.

Die Muskeln wurden 30 Min. nach dem Dekapitieren des Tieres präpariert. Allen Muskeln wurde eine Anfangsspannung von 1 g erteilt.

Das verwendete Acetylcholin war Acetylcholinchlorid (Hoffmann-La Roche). Die Versuche wurden unter Durchleitung von Sauerstoff ausgeführt, was eine gründliche Durchmischung der Lösung bewirkte.

Ergebnisse

Zur Aufzeichnung der Spannungskurven des rein tetanischen Sartorius bzw. der tetanischen Fasern beim Palmaris (plus der Spannung der tonischen Fasern) wurde Ac.-chol. 1 : 100 000 verwendet.

⁷ Die entsprechenden Strukturen finden sich auch im Sartorius und Palmaris von *Bombinator igneus*, Kr.

Die Spannungskurve der tetanischen Fasern ist dadurch charakterisiert, daß die gleiche Spannungshöhe niemals längere Zeit hindurch beibehalten wird. Nach erreichtem Maximum sinkt hier die Spannung in kurzer Zeit wieder zum Ausgangswert ab (vgl. Kuffler, Laporte a. Ransmeier [47] S. 402). Diese Art der Reaktion ist unabhängig von den Konzentrationsverhältnissen des Ac.-chol. bis zu Konzentrationen herab, auf die die tetanischen Fasern nicht mehr ansprechen. Die tonischen Fasern reagieren noch auf Konzentrationen, die ohne Wirkung auf die tetanischen Fasern sind. Es ist also möglich, in einem gemischten Muskel die Spannung rein tonisch zu registrieren (vgl. Kuffler c. s. S. 396 ff.). Ob die erhaltene tonische Spannung aber der maximalen entspricht, ist nicht festzustellen, da schon in Konzentrationsbereichen, in denen beim gemischten Muskel die Erregung des tetanischen Anteils sich gerade auszuwirken beginnt, die erhaltene Spannung eine Summenwirkung ist⁸. Unter allen Umständen erhalten die Tonusfasern lange Zeit das Maximum der von ihnen erreichten Spannung aufrecht, erkenntlich an dem waagerechten Verlauf der Kurve (vgl. Kuffler c. s. S. 399).

Duspiva (33) hatte gefunden, daß eine Vorbehandlung des Sartorius mit l-Cocain 1 : 50 000 eine Herabsetzung der Ac.-chol.-wirkung (1 : 30 000) um 96 % zur Folge hatte, beim Palmaris nur um 19 %. Die Versuche wurden am gleichen Objekt (*Rana esculenta*) mit d-Cocain⁹ wiederholt. d-Cocain ist nur halb so giftig, aber doppelt so wirksam wie l-Cocain.

Für die Versuche wurde Sommer-Ringer nach *Wachholder* und *Matthias* (33) verwendet, doch ohne Beigabe von NaHCO_3 . Ein Sartorius z. B. wurde 15 Min. in Ringer belassen und hierauf seine Spannung in Ac.-chol. 1 : 50 000 registriert. Nachdem der Muskel in reiner Ringerlösung wieder seine Anfangsspannung von 1 g erreicht hatte, wurde die Ringerlösung mit einer Lösung von d-Cocain 1 : 150 000 in Ringer vertauscht und 45 Min. einwirken lassen.

Der Sartorius wird dadurch so weitgehend narkotisiert, daß er auf eine Lösung von Ac.-chol. 1 : 50 000 in d-Cocain 1 : 150 000 überhaupt nicht mehr reagiert. In jedem Fall erweist sich die Narkose als reversibel. Wird der Muskel 45 Min. unter mehrmaligem Wechsel der Ringerlösung ausgewaschen, so erreicht er in Ac.-chol. 1 : 50 000 ungefähr die gleiche Spannung wie am Anfang des Versuches. Während der Sartorius durch d-Cocain 1 : 150 000 oder 1 : 200 000 völlig gelähmt wird, ergibt der Palmaris auch nach Vorbehandlung mit noch höheren Konzentrationen auf Ac.-chol. noch beträchtliche Spannungen. Für die tonischen Spannungen wurde Ac.-chol. 1 : 2 000 000 verwendet. Die tonische maximale Spannungshöhe erfährt nach d-Cocain 1 : 200 000 eine Herabsetzung um 16,7—25%. Die Verringerung der Leistung des tetanischen Anteils des Palmaris beträgt bei gleicher Konzentration des d-Cocains 32,4—38,4 %. (Diese Zahlen sollen selbstverständlich nur den ungefähren Größenbereich ausdrücken.) Die anscheinend geringere

⁸ Zur Beantwortung dieser Frage sind nur Muskeln, einheitlich aus Fasern mit „Felderstruktur“ bestehend, geeignet. Kr.

⁹ Das d-Cocain verdanke ich Herrn Prof. Dr. Wasicky, Pharmakologisches Institut, Wien, Ha.

Empfindlichkeit des tetanischen Anteils des Palmaris gegen d-Cocain beruht zweifellos auf Diffusionserscheinungen, für die die verschiedene Gestalt der beiden Muskeln in Betracht gezogen werden muß. Der dünne, bandartige Sartorius erliegt der narkotischen Wirkung des Giftes schneller als der bauchige Palmaris (vielleicht ist auch die bindegewebige Hülle bei ihm dicker). Aus allen Versuchen geht aber hervor, daß das d-Cocain das tetanische und tonische Substrat sehr verschieden beeinflusst, und daß seine Wirkung auf das Tetanussubstrat um ein Bedeutendes größer ist als auf das Tonussubstrat.

Die Untersuchung einer größeren Zahl von Muskeln lehrte, daß ihre Reaktion offenbar von einer ganzen Reihe von Faktoren abhängt. Um wenigstens einige auszuschalten — die von *Heidermanns* untersuchten mußten zunächst vernachlässigt werden — und um vergleichbare Bedingungen zu schaffen, wurde bei der Untersuchung der Spannung stets in folgender Weise vorgegangen.

Offenbar werden die Muskeln durch das Dekapitieren und Präparieren auch bei sorgfältigstem Vorgehen sehr leicht und dauernd beeinflusst. Wird ein Muskel präpariert, aufgespannt und dann seine Spannung registriert, ohne daß er vorher längere Zeit oder überhaupt in Ringerlösung gewaschen wurde, so sinkt die Spannung nach Wiedereintreten der Ruhelage meistens unter die ursprünglich eingestellte Anfangsspannung von 1 g. Es schien geraten, dies zu vermeiden, weil unter solchen Umständen die Leistungsfähigkeit der Muskeln beeinträchtigt werden kann. Es wurde daher jeder Muskel — wie schon angegeben — präpariert, nachdem seit dem Dekapitieren mindestens 30 Min. verstrichen waren. Dann wurde er in Ringerlösung unter Durchleiten von Sauerstoff gewaschen, ehe seine Spannungskurve aufgenommen wurde. Durch Versuche hat sich für die Muskeln von *Rana esculenta* eine optimale Waschzeit von 60 Min. ergeben. Für Arten, deren Muskeln kleiner sind, ist eine geringere Waschzeit angezeigt, so für *Hyla arborea* 30 Min. Wird das Waschen zu lange ausgedehnt, zeigt der Muskel typische Ermüdungserscheinungen. Wird er aber nach seiner optimalen Waschzeit Reizen ausgesetzt und dann wieder gewaschen, so läßt sich dies mehreremale wiederholen, ohne daß der Muskel in seiner Leistung geschwächt werden würde.

Sehr leicht scheint der Sartorius bei der Präparation beeinflusst zu werden. Seine verhältnismäßig geringe Erregbarkeit und Reaktionsgröße wird in der Literatur mehrfach betont (vgl. *Wachholder* und *Nothmann* [32], v. *Leдебур* [32]). Wird aber der Sartorius 60 Min. in Ringerlösung gewaschen, so gibt er selbst bei Ac.-chol.-konzentrationen 1 : 7,5 Mill. noch deutliche Spannungen. Die Grenze der Erregbarkeit (*Rana esculenta*) dürfte um 1 : 10 Mill. und darunter liegen.

Diese Beobachtungen erforderten weiter eine Prüfung über den Einfluß der Zusammensetzung der Ringerlösung (vgl. *Wachholder* und *Matthias* [33], *Morgenstern* [33]).

Die Versuche ergaben folgendes (NaHCO_3 wurde den Lösungen nicht beigefügt, um auf alle Fälle ein Ausfallen des Ca-Phosphates zu vermeiden).

Sartorii von Winterfröschen erreichen nach längerem Einwirken von Winter-Ringer zwar eine größere Spannung, doch ist auch ein rascherer Abfall der Spannungshöhe zu bemerken. Das Maximum der Spannung nach

Behandeln mit Sommer-Ringer ist geringer. Die Spannungsabnahme erfolgt jedoch langsamer. Ganz ähnlich verhalten sich die Muskeln der Warmtiere, nur daß die Werte der unter Einfluß der beiden Ringerlösungen in Ac.-chol. erreichten maximalen Spannungen näher beisammenliegen.

Die Tonusfasern im Palmaris erfahren sowohl bei Winter- wie auch bei Sommertieren in Winter-Ringer eine Steigerung ihrer Spannungshöhe, doch ist dies nicht so stark ausgeprägt wie bei den Tetanusfasern. Beim gemischten Muskel zeigt sich der Einfluß der Ringerlösung (wie auch die Waschdauer) in folgendem. Der Palmaris gibt in Winter-Ringer schon auf Ac.-chol.-konzentrationen Kurven unter Beteiligung seines tetanischen Anteils, bei der in Sommer-Ringer noch rein tonische Spannungskurven registriert werden.

Tetanus- und Tonusfasern sind physiologisch zwei völlig verschiedene Substrate. Dafür spricht auch, daß es nicht gelungen ist, ihre Reaktionsart auf Ac.-chol. unter Einfluß der Ringerlösung gleich zu gestalten oder zu vertauschen.

Eine weitere Frage bezog sich auf die Arbeitsleistung der Muskeln, wodurch auch ein Vergleich der einzelnen Anuren-Arten möglich wird. *Morgenstern* sieht in der geringeren Ermüdbarkeit die größere Leistungsfähigkeit. Hier wurde die Entscheidung getroffen, sie in der höheren Spannung zu sehen. Aus diesem Grunde wurden auch alle weiteren Versuche in Winter-Ringer ausgeführt.

Um die Leistungsfähigkeit der Muskeln bestimmen und untereinander in Beziehung bringen zu können, wurde der Muskelquerschnitt als Vergleichsgröße herangezogen. Er wurde dadurch bestimmt, daß das Gewicht des Muskels gleich seinem Volumen gesetzt wurde, während seine Länge in der Anfangsspannung von 1 g als Höhe genommen wurde (die geringe Abweichung des spez. Gew. wurde dabei vernachlässigt). Der Querschnitt ergibt sich als $Q = \text{Volumen} : \text{Höhe}$. Damit ist unter Vernachlässigung der Muskelgestalt ein Zylinderquerschnitt bestimmt. Er besitzt für den Muskel nur den Wert eines mittleren Querschnittes. Im Hinblick auf die noch unbekannten Faktoren (vgl. S. 2, *Heidermanns*, und S. 7), welche das reizphysiologische Verhalten der Muskeln — damit auch die absolute Größe der

Tabelle 1

Versuche am Sartorius, *Rana esculenta*; Ac.-chol. 1:100.000

Querschnitt 10^{-4} cm^2	Spannung in g.	reduzierte Spannung g/cm^2
174	14,5	833
197	17,5	888
225	17,5	778
227	16,5	727 (rechter Muskel)
236	19,5	826 (linker Muskel)
296	14,5	490
311	15,0	482 (linker Muskel)
328	15,0	457
373	15,5	416 (rechter Muskel)
i. D. 263	16,2	616

Spannung — beeinflussen, wurde, um die Werte unmittelbar miteinander vergleichen zu können, die Spannung auf die Einheit des Querschnittes reduziert: $\text{reduzierte Spannung} = \frac{\text{Querschnitt}}{\text{Spannung}}$

Die Erwartung, daß die Muskelleistung mit zunehmender Muskelgröße steige, hat sich nicht erfüllt, eher scheint sich das Gegenteil zu ergeben, daß dem kleineren Muskel die relativ bessere Leistung zukommt. Die Ursache dürfte in den Versuchen mit *Ac.-chol.* darin liegen, daß es sich um Diffusionsvorgänge handelt, und daß sich ihre Bedingungen mit dem Verhältnis von Oberfläche zu Volumen ändern. Kleinere Muskeln sind daher immer begünstigt. Es spielt aber offensichtlich auch eine verschieden große individuelle Empfindlichkeit gegen *Ac.-chol.* eine Rolle. Worauf diese zurückgeht, ist unbekannt. Aus den wenigen Versuchen mit dem rechten und linken Sartorius des gleichen Tieres geht nicht hervor, ob eine bestimmte Körperseite durch bessere Leistungen ausgezeichnet ist. Der rechte Muskel hatte einen größeren Querschnitt¹⁰, aber nicht immer die bessere Leistung in Übereinstimmung mit dem allgemeinen Befund. Wie stark äußere — oder unkontrollierbare — Faktoren von Einfluß sein können, zeigte sich bei Muskeln, die mit einer *Holostomum* sp. infiziert waren. Sie ergaben eine bedeutend bessere Leistung, anscheinend auf Grund einer gesteigerten Empfindlichkeit gegen *Ac.-chol.*: rechts $Q = 197$, $Sp = 17,5$, red. $Sp. = 888$, links $Q = 196$, $Sp = 21,0$, red. $Sp. = 1071$ ¹¹.

Aus den mit verschiedenen Anuren-Arten erhaltenen Werten lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

Sartorii von *Rana agilis* (vgl. S. 3) erreichen mit besonderer Schnelligkeit das Spannungsmaximum in *Ac.-chol.* Es sinkt aber im allgemeinen auch wesentlich schneller als bei den Sartorii von *R. esculenta* und *temporaria* ab. *R. esculenta* entwickelt die höhere Spannung als *temporaria*: 16,2 g gegenüber 14,2 g. Für *R. agilis* ergaben sich weit geringere Durchschnittswerte: 10,8 g, bei *Bufo viridis* lagen sie noch tiefer: 5,85 g. Infolge des sehr kleinen Muskelquerschnittes des Sartorius von *Hyla arborea* waren die Schwierigkeiten der Spannungsregistrierung viel größer als bei allen anderen Arten, damit auch die Versuchsfehler. Die entwickelten Spannungen waren nur sehr gering (2,0 bis 3,5 g; 20 Muskeln i. D. 2,8 g).

¹⁰ Das ist die Regel beim *Palmaris* und beiden Köpfen des *Semitendinosus* (Gaudernak [36] s. Krüger-Günther [50]). Vgl. Schultz (34) Faserzahlen im Sartorius von *Rana esculenta* rechts > links. Kr.

¹¹ Diese, offenbar durch die Infektion mit Trematoden-Cysten hervorgerufene Herabsetzung der Schwelle für verschiedene Reize war mir am gleichen Material (*Rana esculenta* vom Plattensee) schon früher bei Praktikumsversuchen zur Elektrizitätsproduktion in Wien aufgefallen. Die Muskeln waren wegen ihrer hochgradigen Empfindlichkeit kaum zu gebrauchen, jede Berührung rief tetanische Zuckungen hervor.

Gleiche Erfahrungen am selben Material — unterschiedliche Empfindlichkeit gegen *Ac.-chol.* — haben wahrscheinlich auch Wachholder und Nothmann (32) gemacht. Kr.

Berechnet man die reduzierte Spannung, so stellt sich *Hyla* mit 962 g/cm² am günstigsten. Ihm folgen mit weitem Abstand *Bufo viridis* (658 g/cm²), *Rana esculenta* (616 g/cm²), *R. agilis* (554 g/cm²), *R. temporaria* (500 g/cm²).

Der Spannungsleistung des gemischten Muskels von physiologischer Seite her näher zu kommen, ist besonders schwierig, so lange histologisch nicht eindeutig feststeht, in welchem Verhältnis Tonus- und Tetanusfasern in den einzelnen Muskeln der verschiedenen Anuren-Arten enthalten sind.¹²

Vergleicht man die Werte der tetanischen Spannungen der Palmares mit denen für die Sartorii der gleichen Art erhaltenen, so ergibt sich in der Mehrzahl der Fälle eine Übereinstimmung. Zu beachten ist dabei, daß der

Tabelle 2

Art	Sartorius			Palmaris				Sp te : to red. Sp te : to
	Q 10 ⁻⁴ cm ²	Sp g	red. Sp g/cm ²	Q 10 ⁻⁴ cm ²	Sp te to g	red. Sp te to g/cm ²		
<i>Hyla arborea</i>	291	2,8	962					
<i>Bufo viridis</i>	89	5,85	658					
<i>Rana esculenta</i>	263	16,2	616	272	16,5	607	29,1	
				284	4,8	190		31,3
<i>Rana agilis</i>	198	10,8	554	233	14,2	609	20,5	
				233	2,9	124		20,4
<i>Rana temporaria</i>	284	14,2	500	382	18,1	474	16,0	
				382	2,9	87		16,0

Sp_{te} = Spannung der tetanischen Fasern

Sp_{to} = Spannung der tonischen Fasern

Querschnitt des Muskels beide Faserarten einschließt. Wo Differenzen sich ergeben, sind möglicherweise auch Schwankungen im Verhältnis der beiden Faserarten zueinander die Ursache — neben individuellen Empfindlichkeitsunterschieden (Tabelle 2). Die Durchschnittswerte liegen also etwas höher als im rein tetanischen Sartorius. Es addieren sich offenbar zu der Spannung der tetanischen Fasern noch die der tonischen, in welchem Umfang ist zunächst nicht angebbar. Auch Kuffler c. s. beobachteten solche unerwarteten und unerklärbaren Abweichungen (S. 398—401, 403). Man wird eine Analyse erst dann mit einwandfreien Ergebnissen ausführen können, wenn man über das Verhalten reiner Tonusmuskeln unterrichtet ist.

Im Hinblick auf die individuelle unterschiedliche Reaktion der Muskeln auf Ac.-chol. wurden zur Registrierung der Spannung der tonischen Fasern der Palmares Konzentrationen gewählt, bei denen die Mehrzahl der

¹² Die Arbeit von Fritz Buchthal a. E. Kaiser, Factors determining tension development in skeletal muscle (Acta physiol. scand. 8, 38 (1944)) (*Rana esculenta* und *temporaria*, *Semitendinosus*) war mir nicht zugänglich, Kr.

Muskeln einer Anuren-Art Spannungskurven ergaben. Diese Konzentrationen waren für *Rana esculenta* 1:5 000 000, für *R. temporaria*, *R. agilis* und *Hyla arborea* 1:3 000 000. Unmittelbar vergleichbar sind also nur die Werte für die 3 letzteren Arten. Die Konzentrationen sind ziemlich niedrig, damit auch die Spannungen gering.

In absoluten Werten entwickelt *Rana esculenta* trotz geringerer Ac.-chol.-konzentration die größten Spannungen. Bei der Kleinheit des Muskels sind die Messungen bei *Hyla arborea*, wie schon betont, mit größeren Fehlern behaftet. Die Q-Werte schwankten zwischen 250 und $567 \cdot 10^{-6}$. Die Spannungen überschritten in allen 20 Versuchen niemals 0,75 g.

Bei der Berechnung der reduzierten Spannung ergibt sich aber, daß *Hyla* die weitaus größte Spannung entwickelt. Die Werte lagen zwischen 529 und 1000!, übertreffen damit diejenigen für die *Rana*-Arten bei weitem¹³. Diese Werte kommen an die der Spannung des tetanischen Sartorius heran.

Die absoluten Spannungswerte sind für *R. temporaria* und *R. agilis* gleich groß, in der reduzierten Spannung übertrifft *agilis temporaria* um ein Bedeutendes. Noch größer sind die Werte für *R. esculenta*.

Berechnet man nun das $\%$ -Verhältnis der tonischen Spannung zu der tetanischen — und das war ja das Hauptziel der Untersuchung —, so kommt man zu Werten, die in der gleichen Größenordnung liegen, wie sie Kuffler c. s. (an anderem Tiermaterial und anderem Muskel: semitendinosus) bei elektrischer Reizung erhalten hat:

“...small-nerve reflex contractions (“on reflex stimulation at 20 per sec.”) usually reached a peak tension of 5 to 15 per cent of the maximal single twitch tension”. “...in isolated nerve-muscle preparations, particularly in the semitendinosus... generally more than 10 per cent of the maximal single twitch tension.”

Es ist das eine sehr wesentliche Übereinstimmung, da sie beweist, daß die beiden von uns entdeckten Faserarten auch physiologisch 2 unterschiedliche Substrate darstellen, und daß die von Krüger (31, 33) aus den beobachteten Unterschieden im reizphysiologischen und chemischen Verhalten gezogenen Folgerungen zu recht bestehen. Zu einer eindeutigen Klarstellung wird man nur kommen, wenn histologisch einheitliche Muskeln verwendet werden.

¹³ Auch Heidermanns (28) fand bei seinen Berechnungen für *Hyla* eine „Energieleistung für 1 mm Muskellänge von 42 g mm s, für die *Rana*-Arten nur von 14–20 g mm s“.

Leider fehlt noch eine vergleichende histologische Untersuchung der Palmares von *Hyla* und *Rana*-Arten. Gaudernak (s. Krüger-Günther [50]) fand bei *R. esculenta* Weibchen bis zu 18,6 % Fasern mit „Felderstruktur“.

Zusammenfassung

1. Die tonischen Fasern reagieren noch auf Acetylcholinkonzentrationen, die ohne Wirkung auf die tetanischen Fasern sind.

2. Die Spannungskurve der tetanischen Fasern ist dadurch charakterisiert, daß die gleiche Spannungshöhe niemals längere Zeit hindurch beibehalten wird. Nach erreichtem Maximum sinkt hier die Spannung in kurzer Zeit wieder zum Ausgangswert ab. Die tonischen Fasern erhalten das Maximum der von ihnen erreichten Spannung lange Zeit aufrecht (waagerechter Verlauf der Kurve).

3. Die tetanischen Fasern werden durch narkotisierende Gifte (d-Cocain) oder die Zusammensetzung der Ringerlösung (Sommer-, Winter-Ringer) stärker beeinflußt als das tonische Substrat. Es gelingt aber nicht, die spezifische Reaktion der Fasern — weder bei Sommer-(Warm-)tieren noch Winterfröschen — durch die Salzlösung gleich zu gestalten oder zu vertauschen.

4. Die tonische Spannung des gemischtfaserigen Muskels (Palmaris) betrug bei den untersuchten Anuren rund 16—30 % der Spannung seiner tetanischen Fasern.

Tetanus- und Tonusfasern sind zwei völlig verschiedene Substrate.

5. Die absolute Höhe der Spannung (g) und der reduzierten Spannung (g/cm^2) hängen von einer Reihe von Faktoren ab, die zu allermeist unbekannt sind, solche artlicher Natur spielen eine große Rolle.

Nachtrag

Erst jetzt erhielt ich Kenntnis von der Arbeit *Hermann Scheiner*, L'intervention de l'acétylcholine dans la contraction du muscle strié isolé (C. r. Acad. Sci. **226**, 430 (1948)). Leider sind mir die von ihm zitierten Arbeiten (C. r. Soc. Biol.) nicht zugänglich, so daß mir auch nicht bekannt ist, welche Tiere und Muskeln er herangezogen hat. Es ist anzunehmen, daß es sich um Anuren und sicher um gemischte Muskeln handelt¹⁴. Hier seien nur folgende Sätze wiedergegeben, da sie eine völlige Bestätigung unserer Befunde darstellen. „De même des narcotiques, tels que l'alcool, l'éther, le chloroforme, les uréthanes, etc., à faibles doses, diminuent or suppriment l'excitabilité électrique, mais produisent une sensibilisation à l'acétylcholine comparable à celle de l'éserine ou de la prostigmine.“ „Nous pensons dans ce qui précède avoir montré les caractères particuliers différents de deux formes de contractions musculaires que l'on peut dissocier expérimentalement: une forme rapide qui fournit du travail, la contraction musculaire proprement dite, et une forme lente qui ne fournit pas de travail, la contracture.“

Literatur

- Beritoff*, Fiziol. Ž. **27**, 667 (1933) — *Häggquist*, Z. mikr.-anat. Forsch. **43**, 491 (1938) — *ib.* **44**, 169 (1938) — *Hygiea* **100**, 224 (1938) — *Acta med. Scand.* **104**, 8 (1940) — *Annal. med. exp. et biol. Fenn.* **26**, 1 (1948) — *Anat. Anz.* **96**, 398 (1948) — *Heidermanns*, Zool. Jahrb. allg. Zool. Physiol. **43**, 223 (1927) — *ib.* **46**, 87

¹⁴ *Rana*, Rectus abdominis!

(1928) — ib. **47**, 723 (1930). — Ishihara, Pflügers Arch. **111**, 567 (1906) — Krüger und Furlinger, Ak. Anz. Ak. Wiss. Wien **17**, 1 (1931) — Krüger, Duspiva und Furlinger, Pflügers Arch. **231**, 750 (1933) — Krüger und Günther, Anat. Anz. **97**, 169 (1950) — Krüger, Experientia **6** (1950) — Krüger, Zool. Anz. (1950) im Druck — Kuffler a. Gerard, J. Neurophysiol. **10**, 383 (1947) — Kuffler, Laporte a. Ransmeier, ib. 395 — v. Ledebur, Pflügers Arch. **229**, 390 (1932) — Morgenstern, ib. **232**, 174 (1933) — Narikashvili, Bull. Biol. Méd. exp. **7**, 139, 286 (1939) — Neuschlosz, Pflügers Arch. **207**, 27 (1925) — Handb. norm. path. Physiol. **8**, 260 (1925) — Riesser, Arch. exp. Path. Pharm. **91**, 342 (1921) — Row, J. of Physiol. **29**, 440 (1903) — Schaffer, SB. Ak. Wiss. Wien, math.-naturw. Cl. **102**, Abt. III, 7 (1893) — Schultz, Biol. gen. Wien **10**, 49 (1934) — Simonson, Arch. exp. Path. Pharm. **96**, 284 (1932) — Wachholder und Nothmann, Pflügers Arch. **229**, 120 (1932) — Wachholder und Matthias, ib. **232**, 159 (1933)

Aus dem Institut für animalische Physiologie Frankfurt a. M.

Zur experimentellen Definition des „Tonus“-begriffes der glatten Muskulatur

Von Kurt Greven

Mit 10 Abbildungen

Eingegangen am 9. September 1949

Einleitung

Während für den ruhenden Skelettmuskel wenigstens in gewissen Grenzen eine feste Beziehung zwischen Länge und Spannung besteht, wurde für den glatten Muskel geradezu als Charakteristikum hervorgehoben, daß es als aussichtslos erscheint, solche Beziehungen festlegen zu wollen. Scheint es doch bei der glatten Muskulatur so zu sein, daß bei einer bestimmten Länge die verschiedensten Spannungszustände auftreten können, ja, daß der glatte Muskel bei verschiedener Länge völlig entspannt sein kann. Und zwar ist es bekannt, daß außer anderen Einflüssen hier die Zeit einer Krafteinwirkung sich auf die Form des Längenspannungsdiagramms in entscheidendem Maße auswirkt. Es herrscht wohl kein Zweifel darüber, daß die Abhängigkeit zwischen Länge und Spannung in ihrer zeitlichen Veränderung bei der glatten Muskulatur von großem biologischen Interesse ist. Sind doch diese Beziehungen aufs engste mit dem viel umstrittenen Begriff des „Tonus“ verwandt. Wäre das Problem eindeutig lösbar, so hätten wir damit ein Mittel in der Hand, diesen „Tonus“ der glatten Muskulatur quantitativ zahlenmäßig zu bestimmen. An dementsprechenden Versuchen hat es nicht gefehlt.

Wir sehen hier ab von den Bemühungen, die namentlich von *Bozler*⁵ und *Schaefer*¹⁸ in der letzten Zeit unternommen wurden, den Begriff des „Tonus“ eines glatten Muskels von Seiten der Erregungsgröße oder des Stoffwechsels zu definieren und wollen uns zunächst einmal das Problem nur von der rein mechanischen Seite her betrachten. Was dieses mechanische Verhalten betrifft, so versteht *Postma*¹⁶ unter „Tonusspiegel“ den Grad des Widerstandes bei beliebiger Länge, unter „Tonusniveau“ dagegen die minimale Länge, bei der tonischer Widerstand geboten wird. Dieser Grad

des Widerstandes bei beliebiger Länge bestimmt sich dann bei ihm aus der Dehnungsgeschwindigkeit bei konstanter Last¹⁵. Da die Dehnungsgeschwindigkeit sich im Verlauf einer Dehnungskurve von Punkt zu Punkt ändern kann, ist es nicht möglich, den „Tonusspiegel“ durch eine einzige Zahlengröße wiederzugeben. Sowohl *Winton*²⁰ wie *Jordan*¹¹ haben ihre Erfahrungen über die Mechanik der glatten Muskulatur modellartig zur Anschauung gebracht, letzterer zugleich mit einer mathematischen Analyse des Modells. Beide haben davon abgesehen, ihre Ansichten auch quantitativ an Hand ihrer Versuchsdaten zu belegen. Die Ansichten wurden nur gestützt durch Vergleiche qualitativer Art. Nichtsdestoweniger haben sie uns wertvolle Aufschlüsse über die Art der physikalischen Vorgänge, die sich wahrscheinlich bei der Dehnung in den glatten Muskeln vollziehen, gegeben. *Bozler*^{3, 4} dagegen ist von vorneherein quantitativ vorgegangen, indem er versuchte, bestimmte für den tonischen Zustand maßgebliche Größen, wie den Elastizitätsmodul und den Koeffizienten der inneren Reibung, rechnerisch zu ermitteln. Seine Untersuchungen beziehen sich auf den Verlauf der sog. Relaxationskurve beim glatten Muskel.

Unter Relaxation wollen wir hier in Übereinstimmung mit der üblichen Nomenklatur den zeitlichen Spannungsabfall verstehen, der auftritt, wenn man ein Material wie bpsw. den glatten Muskel oder Kautschuk auf eine bestimmte Länge dehnt und in dieser Lage festhält. Man beobachtet dann, daß die mit der Dehnung aufgetretene Spannung mit der Zeit kleiner wird und u. U. sogar verschwindet. Zum Unterschied von der Relaxation wollen wir hier mit Nachdehnung jenes bekannte Phänomen bezeichnen, das auftritt, wenn wir eine der oben genannten Substanzen durch ein konstantes Gewicht dehnen. Nach einer sofort eintretenden Verlängerung entsprechend dem Elastizitätsmodul, kommt es zur sog. Nachdehnung, einer mit der Zeit verhältnismäßig langsam vor sich gehenden Änderung der Länge.

Die Relaxation ist von physikalischer Seite vielfach einer Analyse unterworfen worden. Bekannt und in der Physiologie verwendet wurde der Ansatz von *Maxwell*¹². Nach ihm ist die während der Relaxation im Objekt vorhandene Spannung in ihrem zeitlichen Verlauf durch die Formel

$$S = S_0 e^{-\frac{t}{z}} \quad (1)$$

charakterisiert, wobei S_0 die zur Zeit 0, S die zur Zeit t vorhandene Spannung bedeutet. z hat die Dimension einer Zeit. Es ist die Zeit, in der die Ausgangsspannung auf $1/e = 1/2,72$ ihres Wertes absinkt. Sie wird als Relaxationszeit bezeichnet.

S und S_0 seien hier bei weiterer Verwendung nicht auf die Querschnittseinheit bezogen. In der üblichen Nomenklatur entspräche also S dem Produkt $Q \cdot \sigma$. $1/z$ wird von Maxwell gleich ξ/μ gesetzt. ξ soll dabei den Elastizitätsmodul entsprechend der Definition dS/dl (l = Länge), μ den Koeffizienten der inneren Reibung darstellen.

Maxwell hat sich beim Aufbau seiner Formel nicht auf irgendwelche physikalischen Anschauungen über die Vorgänge, die sich im Inneren der Substanz bei der Relaxation abspielen, gestützt. Er ging einfach davon aus, daß die zeitliche Spannungsabnahme im Objekt der jeweils vorhandenen Spannung proportional sein soll. *Prandtl*¹⁷ hat uns eine der Gl. (1) ähnliche Formel über den Verlauf der Relaxationserscheinungen hinterlassen, nur daß es sich statt um eine einzige Exponentialfunktion auf der rechten Seite um eine Summe solcher handelt. Außerdem basieren die Entwicklungen im Gegensatz zu denen *Maxwells* auf einer von *Prandtl* besonders behandelten kinetischen Theorie der festen Körper.

Bozler^{3, 4} hat, da seine am Retractor pharyngis der Schnecke gewonnenen Relaxationskurven Exponentialkurven sehr ähnlich waren, die *Maxwellsche* Formel dazu benutzt, die für den Muskel maßgeblichen Konstanten ξ und μ unter verschiedenen äußeren Einflüssen zu bestimmen. Für die Formel ist charakteristisch, daß während der Relaxion die Spannung von einer zur Zeit 0 herrschenden Anfangsspannung S_0 in einer zur Zeitachse konvexen Kurve abfällt, bis sie zur Zeit $t = \infty$ die O-Linie erreicht. Physikalisch kann man das ganz allgemein dahingehend interpretieren, daß, da ja eine innere Spannung im Laufe der Zeit verschwindet, die Elemente im Inneren auseinandergewichen sein müssen.

Daß ein solches Auseinanderweichen der Elemente innerhalb der glatten Muskulatur bei der Dehnung stattfindet, steht bei den einschlägigen Untersuchern, wie *Winton*, *Jordan* und *Bozler* außer Zweifel. Bei den *Wintonschen* Dehnungsversuchen²⁰ mit konstanter Belastung am Retractor penis des Hundes zeigten sich in zeitlicher Reihenfolge zunächst eine sprunghaft momentan vor sich gehende Verlängerung zu Beginn der Belastung, dann ein gekrümmter Kurventeil, der einer zeitlich abfallenden Exponentialfunktion entsprechen könnte. Dieser gekrümmte Kurventeil ging dann schließlich asymptotisch in eine mit der Zeit lineare Veränderung der Länge über (s. Abb. 1). *Winton* schließt aus seinen Versuchen, daß man das mechanische Verhalten des glatten Muskels bei Belastung modellmäßig darstellen kann durch eine dreiteilige Anordnung: 1. Eine ungedämpfte elastische Spiralfeder, 2. eine weitere Spiralfeder, deren Verlängerung durch Belastung zeitlich dadurch verzögert wird, daß sich bei Bewegung Reibungskräfte durch eine die Feder umgebende hochvisköse Flüssigkeit einschalten, und 3. einen Stempel, der sich in einer ebenfalls hochviskösen Flüssigkeit bewegt. Alle drei Teile sind in Serie geschaltet. Die unverzügerte momentane Verlängerung kommt durch die Ausziehung der ersten ungedämpften Feder zustande, der gegen die Zeitabszisse konvex gekrümmte Kurventeil im wesentlichen durch die Dehnung der zweiten gedämpften Feder. Der dritte, mit der Zeit lineare Teil der Verlängerung ist dagegen durch die Bewegung des Kolbens in der viskösen Masse bedingt, bei der nur die Reibungskräfte und keine elastischen Kräfte mehr eine Rolle spielen. Auch *Jordan*^{10, 11} hat ein entsprechendes Gedankenmodell entworfen und der rechnerischen Behandlung unterzogen. Es gibt qualitativ die Resultate seiner Untersuchungen gut wieder. Das Modell entspricht im Wesentlichen den

Teilmechanismen B+C in Abb. 1 unter Wegfall der ungedämpften Feder A. Die durch Rechnung ermittelten Zeit-Längendiagramme unter dem Einfluß einer konstanten dehnenden Kraft stimmen, abgesehen von der momentanen Längenveränderung (A) zu Beginn des Versuchs mit der Kurve von Abb. 1 überein.

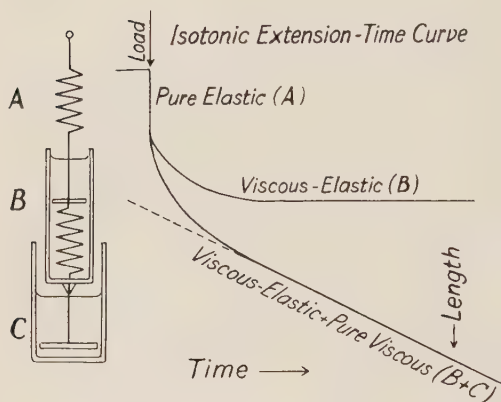


Abb. 1. Mechanisches Modell nach Winton zur Demonstration der Beziehungen zwischen Spannung, Ausdehnung und Zeit bei Belastung eines glatten Muskels (Retractor penis). Die elastischen Elemente sind als Spiralfedern gezeichnet, die viskösen Elemente als Stempel, die sich in zähen Flüssigkeiten bewegen. Das Diagramm der isotonischen Zeit-Dehnungskurve zeigt den Beitrag jeder Komponente des Modells an: 1) Die rein elastische Komponente (A) verursacht eine momentane (vertikale) Verlängerung bei Belastung; 2) die viskoelastische Komponente (B) eine Verlängerung in Gestalt einer Exponentialfunktion, und 3) die rein visköse Komponente (C) eine mit der Zeit lineare Verlängerung. Die ganze Kurve (A + B + C) entspricht der Reaktion des ganzen Modells bei Belastung.

Die Frage erhebt sich nun, wie weit sich diese zum größten Teil an glatten Muskeln von Invertebraten oder auch am Retractor penis des Hundes gewonnenen Resultate auf die glatte Muskulatur der Hohlorgane der Wirbeltiere übertragen lassen, oder anders: Ist es möglich für den „Tonus“ eines derartigen Organs quantitativ zahlenmäßige Unterlagen zu gewinnen? Dabei sind wir uns nach Durchsicht der Arbeiten der Jordanschen Schule von vornherein der Schwierigkeiten bewußt, die sich derartigen Untersuchungen entgegenstellen werden. Immerhin ermutigten doch die Ergebnisse von Bozler^{3, 4} zu einem derartigen Vorgehen.

Ist die Problemstellung so umrissen, so sollte experimentell folgendes festgestellt werden:

1. Läßt sich der zeitliche Verlauf der Nachdehnungs- bzw. Relaxationskurve beim glatten Muskel von Wirbeltierhohlorganen mathematisch irgendwie festlegen?

2. Falls dies der Fall ist: Lassen sich aus der mathematisch gegebenen Form des Verlaufs für den einzelnen Muskel gültige Konstante (Parameter des gefundenen funktionalen Zusammenhangs zwischen Länge, Spannung und Zeit) errechnen, mit Hilfe deren sich der Begriff des „Tonus“ quantitativ zahlenmäßig fixieren läßt?

3. Gestatten die gefundenen mathematischen Zusammenhänge uns, bestimmte Vorstellungen über die im Muskel maßgeblichen Mechanismen zu entwickeln?

4. Falls das letztere nicht der Fall ist: Wie komme ich trotzdem zu einer praktisch ausreichenden Definition für den tonischen Zustand eines derartigen Muskels, der mir den Vergleich zwischen den Zuständen vor und nach Einwirkung irgendwelcher äußeren Einflüsse gestattet?

Versuchsanordnung

Benutzt wurden Magenringe nach *Bernstein*¹ von 3 mm Breite, die mittels einer guillotineartigen Vorrichtung aus der Magenmitte herausgeschnitten wurden. Die Magenmitte wurde aus dem Grunde bevorzugt, weil hier nach *Gaupp*⁹ fast ausschließlich zirkuläre und fast kaum Längsmuskelfasern vorhanden sind. Das hatte den Vorteil, daß die Ringbreite durch Kontraktionen von Längsmuskelfasern kaum beeinflußt wurde, und andererseits bei Dehnungsversuchen im Wesentlichen das mechanische Verhalten der in der Zugrichtung liegenden zirkulären Fasern geprüft werden konnte. Die Schleimhaut wurde durch Abpräparieren nach vorsichtigem Umstülpen des Präparates entfernt. Da die in der Muskulatur vorhandenen Ganglienzellen weiterhin ihre Funktion auch abgetrennt vom übrigen vegetativen Nervensystem ausüben können, muß man sich vor Augen halten, daß es sich bei den zu besprechenden Ergebnissen um einen auf diese Weise innervierten Muskel handelt. Wir haben vorerst keinen Versuch gemacht, derartige Nerven einflüsse, z. B. durch Nikotin, auszuschalten.

Nach Zurückstülpen des Ringes wurde dieser nun mit Glashaken in einer feuchten Kammer oder in einem Bade mit Ringerlösung (Zusammensetzung: 6,5 NaCl; 0,2 KCl; 0,2 CaCl₂; Aqu. dest. ad 1000) befestigt. Der obere Glashaken war durch einen fadenförmigen Fortsatz aus Glas direkt mit dem Hebel verbunden, durch den die Verlängerungen bzw. Verkürzungen des Ringes bei Belastung bzw. Entlastung optisch oder auf dem Rußkymographion registriert wurden. Glas wurde seines hohen Elastizitätsmoduls wegen verwandt, um zu vermeiden, daß die elastischen Veränderungen der Verbindungen vom Muskel zum Hebel bei Belastung mitregistriert wurden. Die Belastungen erfolgten durch am entgegengesetzten Hebelarm angreifende Gewichte. Bei Rußregistrierung verwandten wir, da bei den relativ langsam vor sich gehenden Bewegungen keine Entstellung der Kurven durch Beschleunigungskräfte zu befürchten waren, also die bewegten Massen nur eine untergeordnete Rolle spielten, lange Schreibhebel aus Stroh, die die Längenveränderungen des Muskels um das 9 fache vergrößerten. Bei Ausmessung der Rußkurven wurden die durch die kreisförmige Bewegung des Hebels bedingten Verzerrungen rechnerisch in Abzug gebracht.

Sollten die geringen Längenveränderungen bei schwachen Belastungen und Belastungsveränderungen aufgeschrieben werden, so wurden optische Registrierungen mit einer Vergrößerung der Bewegungen auf das 250 fache angewandt. Die entsprechende Apparatur ist in Abb. 2 dargestellt. Der Muskel wird auch hier zwischen zwei Glashaken (B und F) eingehangen, wobei seine Längenveränderungen auf den auf Stahlspitzen gelagerten Hebel (C) mit Spiegelträger (D) übertragen werden. Da die Ausschläge infolge des langen Hebelarmes (125 cm) die Papierstreifenbreite häufig überschritten, koppelten wir den Glashaken (B) mit einer Mikrometerschraube (A), die es gestattete, diesen Haken höher oder tiefer zu stellen. Die Koppelung war dabei so eingerichtet, daß der Glashaken bei Drehung der Mikrometerschraube sich nicht mitdrehte, sondern nur gehoben oder gesenkt

wurde. Bei Horizontalstellung des Hebels (C) konnte dann die jeweilige neue Ausgangslänge des Muskels an der Skala der Mikrometerschraube abgelesen werden. Gedeht wurde der Ring durch Belastungen mit verschiedenen Gewichten, die auf die Schale (G) gelegt wurden. Die Bodenplatte (H) wurde einer Wanne mit Ringerlösung aufgesetzt. Außerdem befand sich an der Apparatur eine Vorrichtung zur Arretierung des Hebels (C) in Horizontalstellung und ein Thermometer zur Feststellung der Temperatur der Ringerlösung (beide der Übersicht halber nicht eingezeichnet). Mittels der beschriebenen Einrichtung war es möglich, die jeweiligen Ausgangslängen des Muskelringes auf $\frac{1}{100}$ mm, die jeweiligen Verlängerungen bei dem benutzten langen optischen Hebelarm auf $\frac{1}{1000}$ mm zu bestimmen. Fehler, die durch die Durchbiegungen der Glashaken bei Belastung bedingt waren, konnten experimentell ermittelt und dann rechnerisch bei Bearbeitung der Versuchsergebnisse berücksichtigt werden.

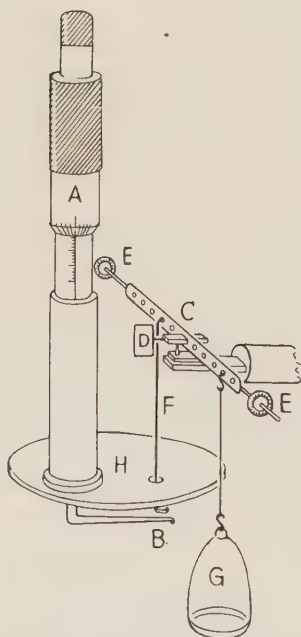


Abb. 2. Apparatur zur optischen Registrierung der Längenveränderung eines Magenringes bei Belastung. (A) Mikrometerschraube, (B) unterer Glashaken, (C) auf Stahlspitzen gelagerter Hebel, (D) Spiegelträger, (E) Stellschrauben zur Ausbalancierung des Hebels, (F) oberer Glashaken, (G) Gewichtschale, (H) Bodenplatte. Weitere Erläuterungen s. Text.

Sollten Relaxationskurven gewonnen werden, so wurde die Gewichtschale (G) durch eine mit ihrem oberen Ende an diesem Hebelarm angreifende, mit ihrem unteren Ende fest fixierte Spiralfeder ersetzt. Der Angriffspunkt des Glashakens (F) wurde möglichst nahe zur Drehachse des Hebels hin verlagert. Wie wir uns experimentell überzeugen konnten, waren die auf diese Weise erzielten Ausschläge des Hebels in dem in Frage kommenden Bereich proportional der am Glashaken angreifenden Kraft. Bei den wenigen Versuchen über den Verlauf der Relaxationskurve überschritt die dabei auftretende Längenänderung des Ringes nicht 2 % der Gesamtlänge. Das Gerät arbeitete für unsere Zwecke genügend gut isometrisch.

Vor Beginn der Versuche über den zeitlichen Verlauf der Nachdehnungskurve wurden die Magenringe mehrere Stunden lang entweder auf eine bestimmte Länge (meist 7 mm) vorgedehnt, oder unter einer bestimmten Vorspannung (0,4—1,0 g) gehalten. Nach dieser Zeit traten fast nie mehr Spontankontraktionen, die den Kurvenverlauf gestört hätten, auf. Setzten dennoch zu Beginn der eigentlichen Versuche Spontankontraktionen ein, so wurden die Kurven von Fußpunkt zu Fußpunkt dieser Kontraktionen ausgemessen. Der so erhaltene Kurvenverlauf wich nicht in der

allgemeinen Form von anderen unter gleichen Bedingungen erhaltenen Kurven ab.

Vielfach wurde am selben Ring nach vorhergehender völliger oder teilweiser Entlastung eine zweite Nachdehnungskurve aufgenommen und zwar zu verschiedenen Zeiten nach Entlastung bei unterschiedlichen Längen.

Bezüglich der Angaben über die dehnenden Gewichte sei vermerkt, daß sich diese auf die am Muskel angreifenden Kräfte beziehen. Vermehrung oder Verminderung der auf der Schale (G) liegenden Gewichtslast durch die Hebelübertragung wurde also bei diesen Angaben mit in Rechnung gesetzt.

Versuchsergebnisse

1. Relaxationskurven

Wir wollen zunächst den Verlauf von Relaxationskurven besprechen, da man auf Grund der Versuche von Bozler^{3, 4} geneigt sein könnte, den experimentell ermittelten Kurvenzug als Ausdruck einer Exponentialfunktion aufzufassen. Aus ihr ließen sich dann mit Hilfe der eingangs erwähnten *Maxwellschen* Formel die jeweils für das Präparat charakteristischen elastischen und viskösen Konstanten errechnen. Die Relaxationskurven wurden mittels optischer Registrierung aufgenommen, nachdem der isotonsche Hebel der Abb. 2 entsprechend dem Abschnitt im Kapitel „Versuchsanordnung“ in einen isometrischen verwandelt worden war. Es stellte sich nun heraus, daß diese Relaxationskurven keineswegs einer Exponentialfunktion im Sinne *Maxwells* entsprachen. Man kann das dadurch prüfen, daß man auf Millimeterpapier als Abszisse die Zeit, als Ordinate den dekadischen Logarithmus der dazugehörigen Spannung aufträgt. Mit Hilfe einer einfachen Umrechnung kann man die *Maxwellsche* Gleichung in die Formel:

$$\lg S_0 - 0,43 \xi/\mu t = \lg S \quad (2)$$

umwandeln. Der Logarithmus der Spannung wäre dann eine lineare Funktion der Zeit, vorausgesetzt, daß die *Maxwellsche* Gleichung für unser Präparat Gültigkeit hat und die elastischen und viskösen Faktoren ξ und μ während der zeitlichen Spannungsänderung konstant bleiben.

Der Schnittpunkt der auf diese Weise gewonnenen Geraden mit der O Ordinate entspräche dann dem Wert $\lg S_0$, die Neigung der Geraden gegen die Abszisse dem Werte $0,43 \xi/\mu$. Da außerdem $\xi = S_0/\Delta l$ ist, wenn man mit Δl die zur Erzeugung der Ausgangs- S_0 benötigte Verlängerung des Ringes von einer Ausgangslänge l_0 bei der Spannung 0 aus bezeichnet, lassen sich ξ und μ getrennt berechnen.

Die aus den Versuchen ermittelten Daten ergeben nun bei Übertragung auf logarithmisches Millimeterpapier in der eben erwähnten Anordnung der Koordinaten keine geraden Linien in Bezug auf die Abhängigkeit von S und t (s. Abb. 3). Die Zeitspannungskurven sind gegen die Abszisse konvex gekrümmt. Somit stimmen die gemachten Voraussetzungen nicht. Das mag z. T. daran liegen, daß sowohl die elastischen wie die viskösen Faktoren auch bei gleicher Länge während der Spannungsveränderungen im Muskel nicht

konstant bleiben, z. T. daran, daß die für die Entwicklung der *Maxwellschen* Formel gemachten Voraussetzungen für den glatten Muskel zu einfach sind. Nach *Prandtl*¹⁷ wird man im Endverlauf einer Relaxationskurve mit einer einzigen Exponentialfunktion auskommen, falls die Anziehungs- und Abstoßungskräfte der Molekülketten, die bei den Relaxationserscheinungen

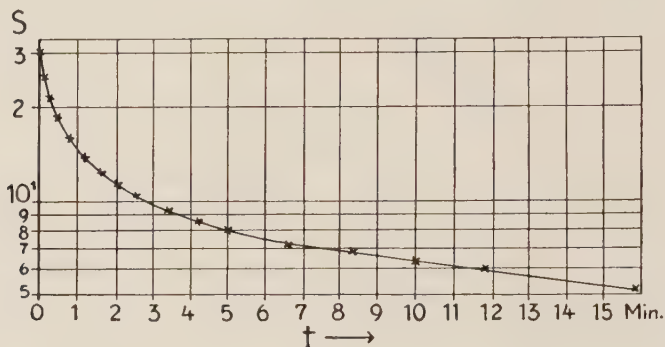


Abb. 3. Relaxation eines Magenringes (R 8 V 1). Der Ring wurde von 6,85 mm Länge (Spannung = 0 g) auf 7 mm Länge plötzlich gedehnt. Erzeugte Spannung = 5 g. Auf der Abb. ist der innerhalb der ersten 15 Min. auftretende Spannungsabfall (Ordinaten in logarithmischer Unterteilung) erkenntlich. (Die Einheiten dieser logarithmischen Skala sind, wie bei der Mehrzahl der übrigen Abb. der Arbeit, willkürliche, da die Wahl der Einheiten bei logarithmischer Unterteilung die Form der Kurve nicht verändert, sondern diese nur parallel zu sich selber verschiebt!)

gegeneinander tangential verschoben werden, ein sinusförmiges Kräftefeld ergeben. Anderenfalls wird man, wie eingangs erwähnt, mit einer Summe von Exponentialfunktionen rechnen müssen. Jedenfalls können wir aus den gewonnenen Relaxationskurven keine für unsere Zwecke (die quantitative Definition des Tonusbegriffs) brauchbaren Werte gewinnen.

II. Nachdehnungskurven

Maßgeblich waren in dieser Hinsicht Untersuchungen von *Bouckaert*, *Capellen* und *de Blende*² am quergestreiften Muskel. Fußend auf Experimenten von *Gasser* und *Hill*⁸ nahmen sie an, daß der quergestreifte Muskel, der auch gewisse Nachdehnungserscheinungen zeigt, sich in dieser Hinsicht wie ein System von zwei hintereinandergeschalteten Federn verhält, deren eine ungedämpft ist, während die andere in ihrer Bewegung durch eine sie umgebende zähe Flüssigkeit eine gewisse Dämpfung erleidet. Das System sähe also dem eingangs erwähnten Gedankenmodell von *Winton* (s. Abb. 1) für den glatten Muskel ähnlich, nur daß in diesem Fall der in Serie geschaltete Stempel (C) fortgelassen ist. Die an Hand dieses Modells für die Nachdehnung abgeleitete Differentialgleichung ist die übliche für die Bewegung eines Massenpunktes unter der Einwirkung einer konstanten

Kraft, der unter Vernachlässigung der Trägheitskräfte, elastische und Reibungskräfte entgegengesetzt sind. Wir geben sie hier in der modifizierten Form

$$\mu \frac{d \Delta l}{d t} + \xi \Delta l - K = 0 \quad (3)$$

wieder (K stellt das am Muskel angreifende Gewicht dar. Übrige Buchstaben wie bei Gl. 2). Die Verfasser der erwähnten Arbeit haben ein besonderes graphisches Verfahren angegeben, um die für einen Muskel jeweils gültigen Konstanten ξ und μ zu berechnen.

Die Lösung der obigen Gleichung kann hier durch eine Exponentialfunktion von der Form

$$l_{\infty} - l = \frac{K}{\xi} e^{-\xi/\mu t} \quad (4)$$

wiedergegeben werden, wobei l die jeweilige Länge, l_{∞} die endgültige Länge zur Zeit $t = \infty$ bedeuten soll. Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Formel ist also u. a., daß tatsächlich im Verlauf der Nachdehnung unter konstanter Belastung eine feste Endlänge erreicht wird, was im Modell dadurch bedingt ist, daß der in Serie geschaltete Stempel (C) der Abb. 1 bei den genannten Autoren fortfällt. Ein Auseinanderweichen des Materials findet nicht statt, sondern es sind stets noch elastische Bindungen vorhanden. Nun kann man bei einem glatten Muskel wie dem Magenring im Zweifel sein, ob diese Voraussetzung zutrifft. Stehen doch gerade die einschlägigen Untersucher auf diesem Gebiete, wie eingangs bereits erwähnt, auf entgegengesetztem Standpunkte. Zugleich aber weist *Jordan*¹⁰ darauf hin, daß im Gegensatz zu Dehnungsversuchen an der glatten Muskulatur der Haut von Holothuriern beim Magenring des Frosches sich bei konstanter Belastung mit der Zeit ein Endwert der Verlängerung einstellt, was er mit der Zunahme der viskösen Faktoren bei der Längsdehnung in Zusammenhang bringt. Zwar weicht seiner Ansicht nach das Material auseinander, als ob im Modell ein Stempel (C), der sich in einer hochviskösen Flüssigkeit bewegt (s. Abb. 1) in Serie geschaltet wäre. Aber der Zähigkeitskoeffizient der Flüssigkeit nimmt im Verlauf der Längsdehnung immer mehr zu, und wird schließlich unendlich hoch, so daß eine feste Endlänge erreicht wird. Bei einem solchen Verhalten wäre nun gleichfalls an das Weiterbestehen von elastischen Bindungen zu denken, die einen ähnlichen Verlauf der Nachdehnungskurve verursachen könnten. Der Sitz dieser elastischen Kräfte ist in der glatten Muskulatur selber zu suchen. Daß vom einhüllenden Bindegewebe aus sich elastische Kräfte auf den Verlauf solcher Nachdehnungskurven maßgeblich auswirken, wird von *Jordan*¹⁰ auf Grund stichhaltiger Befunde abgelehnt.

Was unsere Versuche betrifft, so wurden sie am Rußkymographion mit einer Belastung von 3,33 und 6,66 g, bei optischer Registrierung mit einer

Belastung von 400 mg vorgenommen. Die Vorbehandlung entsprach dem im Abschnitt „Versuchsanordnung“ Gesagtem. Kurven dieser Art sind in Abb. 4 und 8 dargestellt. Sie verlaufen gegen die Zeitabszisse konvex gekrümmt. Ein zu Beginn auftretender steiler Abfall, der sog. „freie Fall“ nach *Jordan*, dem Kurvenstück A in Abb. 1 entsprechend, ist auf den Rußkurven vielfach nicht deutlich gegen die übrige Kurve abgesetzt, sondern geht der relativ großen Reibung der Schreibfahne wegen mehr oder minder kontinuierlich in den übrigen Kurvenverlauf über. Bei optischer Registrierung mit langsamer Filmgeschwindigkeit dagegen bewegt sich der Lichthebel an dieser Stelle so schnell nach unten, daß hier die Registrierung ausfällt (s. Abb. 8). Bei weniger steilem Anfangsverlauf der daran anschließenden eigentlichen Nachdehnungskurve hat man dann den Eindruck, daß diese sich mit einem scharfen Knick gegen den „freien Fall“ absetzt, während bei steilerem Anfangsverlauf dieser eigentlichen Nachdehnungskurve auch bei optischer Registrierung der „freie Fall“ kontinuierlich in den nachfolgenden gekrümmten Kurventeil übergeht. (Auf das Problem der praktischen Ausmessung des „freien Falls“ kommen wir noch bei Besprechung der „fraktionierten Nachdehnungskurven“ zurück.) Bei der weiteren Besprechung wird für den „freien Fall“ der Ausdruck „Dehnung“ öfter verwandt werden, während wir mit „Nachdehnung“ den daran anschließenden langsam vor sich gehenden Verlängerungsprozeß bezeichnen wollen.

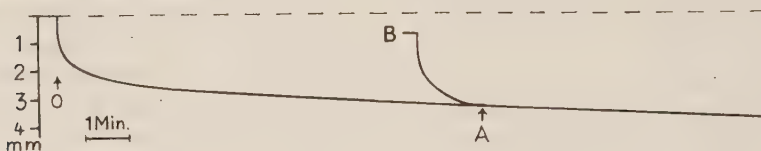


Abb. 4. Typischer Verlauf von Dehnungskurven eines Magenringpräparates (R 3 V 2) bei Rußregistrierung. Ordinate = Verlängerung des Ringes in mm (nach unten geschrieben). Abszisse: Zeit. Belastung mit 1,65 g bei der Marke 0. Nach steilem Anfangsverlauf wird die Kurve langsam flacher. Bei A Entlastung für 5 Min. Der Ring verkürzt sich bis B. Die nachfolgende 2. Belastungskurve mit dem gleichen Gewicht wurde mit ihrem Anfang auf der Abb. gegen den Zeitsinn verschoben, um zu demonstrieren, daß bei Wiedererreichen der Länge A, die zweite Kurve in Fortsetzung der ersten verläuft. Beachte den steileren Anfangsverlauf der zweiten Kurve!

Auch im weiteren Verlauf über längere Zeit behalten diese Kurven ihren konvex gegen die Zeitabszisse gekrümmten Charakter bei. Nur bei 2 von 11 Versuchen, die sich über eine längere Zeit erstreckten (4 bzw. 6 Stunden), ließ sich nach etwa $1\frac{1}{2}$ St. eine Einstellung auf eine lineare Nachdehnungsgeschwindigkeit von 0,1 bzw. 0,25 mm pro Stunde erreichen. Bei den übrigen Kurven nahm die Dehnungsgeschwindigkeit auch nach $2\frac{1}{2}$ Stunden entweder noch weiterhin ab, oder es zeigte sich in dem besagten Zeitraum eine Einstellung auf eine feste Endlänge, die bei einer Umdrehung des Kymographions ($\frac{3}{4}$ St.) jedenfalls sichtbar nicht überschritten wurde. Die Resultate sind unabhängig von der jeweiligen Umgebungstemperatur ($14-21^{\circ}\text{C}$), die ja einen gewissen Einfluß auf den viskösen Zustand des Materials hat, und unabhängig davon, ob sich der Muskel im Ringerbade

oder in einer feuchten Kammer befand. Letzteres sei im Hinblick darauf erwähnt, daß wir insbesondere seit den Untersuchungen von *Winton*²⁰ und *Singh*¹⁹ wissen, daß das Ionenmilieu der Umgebung einen Einfluß auf den tonischen Zustand der glatten Muskulatur ausübt. Beide Autoren sprechen von „Ringertonus“.

Will man zur mathematischen Fixation des Tonusbegriffes sich an bestimmte anschauliche Vorstellungen halten, so greift man am besten auf die bereits erwähnten Modelle von *Winton*²⁰ oder *Bouckaert*, *Capellen* und *de Blende*² zurück. Der Verlauf der Nachdehnungskurven würde in beiden Fällen, wie von den Autoren dargelegt, Exponentialfunktionen entsprechen. Im letzteren Falle entsprechend der Gl. (4). Voraussetzung der Anwendung der Gleichung ist also die Erreichung einer festen Endlänge l_∞ . Falls das *Wintonsche* (oder auch das ähnliche *Jordansche*) in Betracht gezogen werden soll, wird keine feste Endlänge erreicht, sondern der in Serie geschaltete Stempel (C) der Abb. 1 wird bei konstanter Belastung mit gleichförmiger Geschwindigkeit ausgezogen.

Ohne auf die verhältnismäßig einfache mathematische Ableitung einzugehen, läßt sich aus der bloßen Anschauung heraus dabei für das *Wintonsche* Modell folgendes aussagen (s. Abb. 1): Jeder Teilmechanismus folgt unter dem gegebenen konstanten Zug *K* seinen eigenen Gesetzen. Durch die ungedämpfte Feder (A) wird die zu Beginn auftretende momentane Verlängerung, der „freie Fall“ (die „Dehnung“) bewirkt. Dann treten die gedämpfte Feder (B) und der Stempel (C) gemeinsam in Aktion. Die Kraft *K* bewirkt eine mit konstanter Geschwindigkeit vor sich gehende gleichförmige Ausziehung des Stempels (C) im Modell. Für die gedämpfte Feder (B) läßt sich die Gl. (4) verwenden, nur daß sich in diesem Falle die asymptotische Annäherung der Kurve gemäß der angegebenen Exponentialfunktion in der Zeit nicht an eine feste Endlänge l_∞ vollzieht. Vielmehr wird ja die Kurve durch die gleichförmige Bewegung des Stempels (C) proportional der Zeit nach unten ausgezogen (B+C der Abb. 1). Der exponentielle Abfall der Kurve gemäß Gl. (4) geht also asymptotisch in die durch die gleichförmige Geschwindigkeit des Stempels (C) bedingte Gerade über. Berücksichtige ich dies und messe entsprechend Abb. 1 für die jeweiligen Abstände $l_\infty - l$ von der gestrichelten Linie zur Kurve aus, so ist Gl. (4) auch in diesem Falle anwendbar.

Praktisch haben diese Überlegungen für unsere Versuche am Rußkymographion wenig Bedeutung, da, falls sich überhaupt eine konstante Endgeschwindigkeit ergab, diese so klein war, daß die dabei entstehende Gerade nur geringfügig gegen die Zeitabszisse geneigt war, man also fast mit einer konstanten Endlänge arbeiten konnte. Wir haben deshalb Ausmessungen von der schrägen Asymptote aus (bei konstanter Endgeschwindigkeit der Nachdehnungen) nur in einigen Fällen von optischer Registrierung vorgenommen. In allen übrigen Fällen wurde entweder die Differenz $l_\infty - l$ von der durch den Versuch gegebenen Endlänge aus gemessen, oder die Endlänge wurde aus dem Kurvenverlauf geschätzt, falls im Versuch nicht so lange gewartet werden konnte, bis sich eine feste Endlänge einstellte. Über die Berechtigung dieses letzteren Verfahrens soll sogleich berichtet

werden. Vorerst sei vermerkt, daß man Gl. (4) ähnlich wie Gl. (1) in die Form

$$\lg \frac{K}{\xi} - 0,43 \frac{\xi}{\mu} t = \lg(1_{\infty} - 1) \quad (5)$$

umwandeln kann. Bei Benutzung von in der Ordinatenrichtung logarithmisch, in der Abszisse linear aufgeteiltem Millimeterpapier können dann die Werte von ξ und μ graphisch bestimmt werden, falls die experimentell ermittelten Daten bei dieser Art der graphischen Darstellung eine lineare Abhängigkeit von $\lg(1_{\infty} - 1)$ und t ergeben. Voraussetzung dazu ist Konstanz von $\frac{\xi}{\mu}$ und μ über den Bereich der Längenveränderungen.

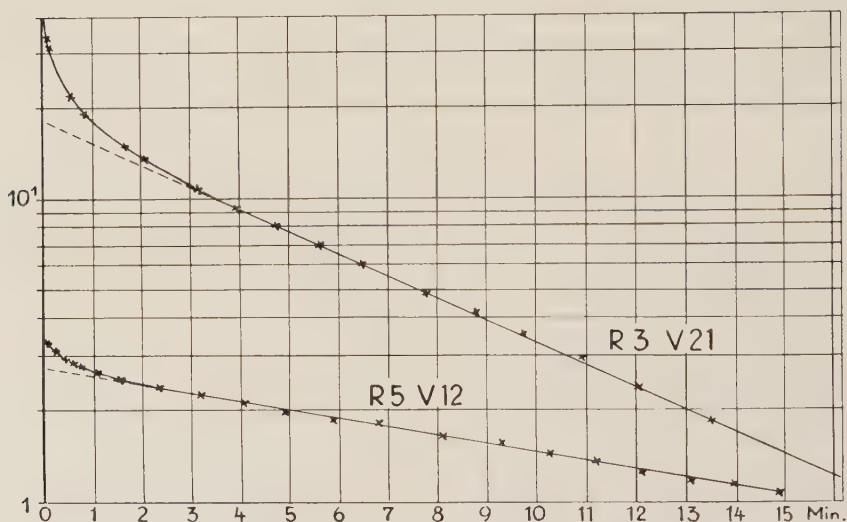


Abb. 5. Nachdehnungskurven bei Übertragung auf in der Ordinate logarithmisch unterteiltes Millimeterpapier. Ordinate: Abstand der bei der betreffenden Belastung (6,66 g bei R 3 V 21; 0,4 g bei R 5 V 12) erreichten Endlänge nach sehr langer Zeit von der jeweils zur Zeit t erreichten Länge $(1 - 1_{\infty})$ in willkürlichen Einheiten. Abszisse: Zeit in Min.

Abb. 5 zeigt, daß eine solche lineare Abhängigkeit nur von der 2. bis 3. Minute vom Beginn der Nachdehnung an besteht. An Hand von etwa 30 Kurven konnten wir so nachweisen, daß zwar immer der spätere Verlauf der Nachdehnungskurve die Form einer Exponentialfunktion gem. Gl. (5) hat. Dabei ist es gleichgültig, ob nun die Größe 1_{∞} tatsächlich experimentell ermittelt oder geschätzt wurde. Es kam natürlich vor, daß bei einer erstmaligen Schätzung von 1_{∞} auch der spätere Verlauf der Nachdehnungskurve nicht einer Exponentialfunktion entsprach. Das konnte durch geringe Variationen in der Größe von 1_{∞} bei einem zweiten oder dritten Ansatz korrigiert werden. Falls die Art dieses Vorgehens, einen bestimmten Kurvenverlauf durch Einsetzen geschätzter Werte zu erzwingen, hier bemängelt werden sollte, so muß betont werden, daß es uns in erster

Linie darauf ankam, überhaupt zu untersuchen, ob die Nachdehnungskurve wenigstens im größten Teil ihres Verlaufs einer Exponentialfunktion von der Form der Gl. (5) entsprach. Leider läßt sich gerade der für die Nachdehnungskurve so charakteristische Verlauf in den ersten Minuten in dieser Weise mathematisch nicht fixieren.

Noch einiges zu den Einzelheiten der Abb. 5! R 3 V 21 wurde auf dem Rußkymographion registriert. Der in Abb. 5 gezeichneten Punktserie von 0 bis etwa 14 Min. entspricht eine Verlängerung des Ringes von 7,0 auf 12,3 mm. Bei R 5 V 12 (optische Registrierung) wurde der Ring in etwa der gleichen Zeit von 9,7 mm um 0,14 gedehnt. Bei R 3 V 21 ließ sich von vorne herein nicht erwarten, daß sich der Kurvenverlauf auf logarithmischem Papier in der benutzten Anordnung der Koordinaten als Gerade darstellen ließ. Denn Gl. (5) gilt ja nur unter der Voraussetzung eines konstanten ξ und μ . Bei einer derartigen Verlängerung des Ringes muß aber die Abhängigkeit des Elastizitätsmoduls von der Länge in Betracht gezogen werden. Nach Frank⁷ wird bei endlichen Dehnungen der Elastizitätsmodul durch den Ausdruck $E = ds/dl$ l wiedergegeben. In der Gl. (5) entspricht ξ dem Quotienten $E/l = ds/dl$, kann also in R 3 V 21 nicht konstant bleiben, falls E nicht direkt proportional l zunimmt, was nach den später zu erörternden Versuchen (fraktionierte Nachdehnungskurven) nicht der Fall ist. Bei R 5 V 12 dagegen ist die Längenänderung nur gering. Gl. (5) könnte hier genau so gut Anwendung finden, wie bei den erwähnten Versuchen von Bouckert, Capellen und de Blende² am quergestreiften Muskel, wo das Objekt auch nur um einen geringen Bruchteil seiner Ausgangslänge gedehnt wurde. Nach der Abb. 5 ist die Übereinstimmung von R 5 V 12 mit Gl. (5) wesentlich besser als die von R 3 V 21. Dies ist aber rein zufällig. Wir haben andere optisch registrierte Kurven zur Verfügung, wo der Ring auch nur um etwa $1^{-2}/100$ seiner Gesamtlänge gedehnt wurde, und wo sich in einem Koordinatennetz gemäß Abb. 5 dasselbe Bild wie bei R 3 V 21 ergab, also eine starke Abweichung vom geraden Verlauf.

Man könnte hier versucht sein, zur weiteren mathematischen Analyse jeweils die Differenz zwischen dem auf Logarithmenpapier umgetragenen wahren Kurvenverlauf (ausgezogenen Linien der Abb. 5) und der Verlängerung der entsprechenden Endgeraden (gestrichelte Linien der Abb. 5) wiederum als Funktion der Zeit auf in der Ordinate logarithmisch unterteiltes Millimeterpapier umzutragen. Sollten dann diese Differenzwerte eine lineare Funktion nach der Zeit ergeben, so würde der Verlauf der Nachdehnungskurve der Summe zweier Exponentialfunktionen entsprechen. Tatsächlich läßt sich die besagte Differenz in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gut als eine solche Gerade darstellen. Wir haben aber trotzdem davon abgesehen, von diesem Hilfsmittel der mathematischen Analyse Gebrauch zu machen, weil weder für die Praxis noch für die Theorie unseres Problems etwas dabei gewonnen wäre. Theoretisch würde das nämlich bedeuten, daß man das mechanische Verhalten unseres Muskels während der Nachdehnungsperiode in Analogie zu einem Gedankenmodell setzen könnte, das aus zwei in Serie geschalteten gedämpften Federn bestünde, mit den elastischen Moduln ξ_1 und ξ_2 und den Koeffizienten der inneren Reibung μ_1 und μ_2 . Ein solches Modell hätte nur praktischen Wert, um die Bestimmung der für den jeweiligen Tonus maßgebenden Parameter ξ_1 , ξ_2 und μ_1 , μ_2 mit einer bestimmten anschaulichen Vorstellung zu verbinden. In Wirklichkeit mag das Verhalten un-

seres Muskels während der Nachdehnung, d. h. in diesem Falle das Abweichen der Kurve von der Form einer Exponentialfunktion ganz wesentlich dadurch bestimmt sein, daß ξ und μ während der Verlängerung nicht konstant bleiben. (Bezügl. der Veränderung des Elastizitätsmoduls während der Längsdehnung verweisen wir auf die bereits zitierten Entwicklungen von *Frank*⁷, bezügl. der Veränderungen von μ im Verlauf der Nachdehnung auf die Arbeiten von *Jordan*¹¹ und seiner Schule). Praktisch führt der Versuch einer Definition des tonischen Zustandes an Hand zweier Exponentialfunktionen nicht weiter. Die Resultate sind unübersichtlich, wie wir uns an Hand unserer Versuche überzeugen konnten. Wir haben deshalb von der weiteren Verfolgung dieser Gedankengänge abgesehen.

Aus den Darlegungen ist ersichtlich, daß sich von der Theorie her der Begriff des „Tonus“ eines derartigen glatten Muskels nicht mathematisch fixieren läßt. Nötig dazu wäre die Kenntnis der Kraftfelder der einzelnen Moleküle und Molekülgruppen des Materials, an dem so weitgehende Formveränderungen, wie sie bei der Dehnung eines Magenringes auftreten, vorgenommen werden. Davon sind wir noch weit entfernt. Wo bei Betrachtung der Relaxations- und Nachdehnungserscheinungen über die üblichen Feder-Stempelmodelle hinausgegangen wurde, wie etwa bei *Prandtl*¹⁷, der versuchte mit Hilfe einer kinetischen Theorie fester Körper der Schwierigkeiten Herr zu werden, lassen sich für unseren Zweck brauchbare Formeln nur dann ableiten, wenn der einfache Fall sinusförmiger Kraftfelder gegeben ist. Auch *Braunbek*⁶, der sich, ausgehend von den theoretischen Grundlagen *Prandtl*s mit den Nachdehnungserscheinungen bei hochviskösen Flüssigkeiten befaßte, hat uns keine Gleichungen hinterlassen, die sich auf unser Problem anwenden ließen. Bemerkenswert ist nur, daß rein qualitativ sich aus seinen Berechnungen für die Mechanik hochvisköser Flüssigkeiten ähnliche Verhältnisse ergeben, wie man sie auf Grund des *Winton*-schen Feder-Stempel-Modells (s. Abb. 1) ableiten könnte: Bei plötzlicher Belastung mit konstanter Schubspannung erfolgt zuerst eine momentan auftretende Deformation, analog dem „freien Fall“, dann ein gegen die Zeitabszisse gekrümmter Kurventeil, der schließlich in eine Endgerade übergeht, wo die Fließgeschwindigkeit konstant bleibt. Der gekrümmte Kurventeil sieht zwar einer Exponentialfunktion ähnlich, stellt aber in Gegensatz zu den Verhältnissen am *Winton*-schen Modell nicht den Verlauf einer solchen dar. Auf Grund dieser rein qualitativen Übereinstimmungen der *Prandtl-Braunbek*-schen Theorien mag an dieser Stelle die Möglichkeit erwähnt werden, daß die Vorstellungen beider Autoren bezügl. der sich im Inneren des Materials abspielenden Vorgänge auch hier beim glatten Muskel Anwendung finden mögen, daß sich aber leider aus diesen Betrachtungen für unser Problem, die quantitative Bestimmung des Tonusbegriffes, keine praktischen Folgerungen ableiten lassen. Über weitere qualitative Übereinstimmungen, der aus den *Prandtl-Braunbek*-schen Theorien zu ziehenden Folgerungen mit dem mechanischen Verhalten des glatten Muskels soll im nächsten Kapitel berichtet werden (s. „Fraktionierte Nachdehnungskurven“).

Falls also der Begriff des „Tonus“, insbesondere der des „Tonusspiegels“ nach *Postma* (s. Einleitung) weitgehend durch die Veränderungen gekenn-

zeichnet ist, die die viskoelastischen Faktoren während der Längsdehnung durchlaufen, läßt er sich nur durch eine empirisch gewonnene Funktion festlegen. Erwünscht wäre ein Parameter zur Kennzeichnung des tonischen Zustandes in einer Gleichung, die die Spannung S , die Länge l und die Zeit t als Variable enthielte. Da wir hier nur mit konstanter Belastung arbeiteten, soll die Spannung nicht in die Gleichung miteinbezogen werden. Wir können dies erst dann machen, wenn wir imstande sind, reproduzierbare Zustände bezügl. des mechanischen Verhaltens beim Magenring herzustellen, um dieses Verhalten vergleichbar bei verschiedenen Belastungen zu erproben. Das würde ein neues Problem bedeuten, auf das hier nicht näher eingegangen werden soll. Vorerst kann in dieser Beziehung nur gesagt werden, daß die übliche „recovery“, die Erholung nach Entlastung nicht ohne weiteres den vorher bestehenden mechanischen Ruhestand wiederherstellt, was ohne weiteres aus Abb. 4 hervorgeht. Reicht ein Parameter zur Kennzeichnung des Tonuspiegels nicht aus, so wird man deren Zahl notgedrungen auf zwei erhöhen. Auf jeden Fall wird man versuchen den mathematisch bisher nicht definierten gekrümmten Kurvenverlauf in eine Gerade zu verwandeln.

Bei unseren Versuchen stellte sich heraus, daß das letztere dadurch möglich ist, daß man die Zeit im logarithmischen Maßstab aufträgt, für die Länge dagegen den linearen Maßstab beibehält, also eine zur Gl. (5) inverse Funktion benutzt. Abb. 6 zeigt 5 Versuche in dieser Art der Darstellung. Wie man sieht folgt die Nachdehnungskurve sehr gut der Gesetzmäßigkeit

$$\Delta l = a + b \lg t \quad (6)$$

und zwar, das ist hier wesentlich, in dem für den Verlauf der Nachdehnungskurve so charakteristischen Bereich von etwa 5 Sek. bis 20 Min. nach Belastung. Die Streuung ist relativ gering. Von 21 auf diese Weise untersuchten Kurven entsprechen 18 dem durch die Gl. (6) festgelegten Kurvenverlauf, wobei R 3 V 10,2 der Abb. 6 die stärkste Streuung in Bezug auf die die Gleichung darstellende Gerade aufwies. Auf den Verlauf der restlichen drei Versuche werden wir noch zu sprechen kommen.

Natürlich halten wir es für ausgeschlossen, daß sich die komplizierten inneren Vorgänge bei der Nachdehnung durch eine so einfache Gesetzmäßigkeit, wie sie Gl. (6) darstellt, streng wiedergeben lassen. Darauf weisen schon Einzelheiten bei der Art der Streuung von R 3 V 10,2 hin. Wie man sieht, ranken sich die Punkte in Gestalt einer S-Linie um die Gerade. Dasselbe Verhalten konnten wir, bei minderer Streuungsbreite, noch bei 4 weiteren der oben erwähnten 18 Versuche feststellen, während die Punkte der übrigen 15 Versuche fast einwandfrei auf der jeweiligen Geraden lagen. Falls also Abweichungen auftraten, dann geschah dies in dieser Form der Streuung. Es mag sein, daß diese dann bei den restlichen 15 so gering war, daß sie bei den gewählten Maßstäben der Koordinaten wenig in Erscheinung trat. Vielleicht läßt sich daraus schließen, daß bei einem Versuch, für die Versuchsdaten einen besseren mathematischen Ausdruck zu finden, eine Funktion gesucht werden müßte, deren graphischer Ausdruck in dem gewählten Koordinatensystem eine S-förmig gestaltete Kurve wäre. Bei dem

hier angewandten Maßstab wird man ohne weiters angesichts der geringen Streuung mit der angegebenen Gl. (6) zufrieden sein.

Bei der Art der Darstellung ergibt es sich, daß Ringe, deren Länge bei der Nachdehnung rasch zunimmt, hier einen hohen Wert von b (Neigung der Geraden) aufweisen. Da man gewöhnlich die Größe des „Tonus“

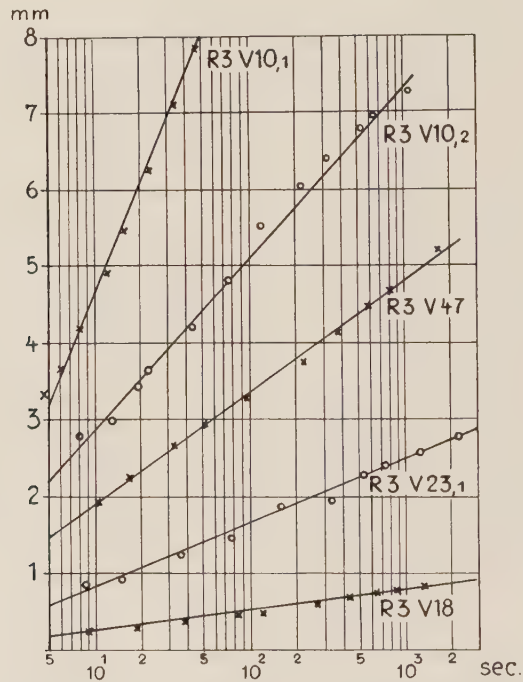


Abb. 6. Verlauf von Nachdehnungskurven. Ordinate: Verlängerung des Ringes bei konstanter Belastung in mm. Abszisse: Zeit in sec. bei logarithmischer Unterteilung.

mit dem Widerstand des Muskels gegen eine deh nende Kraft gleichzusetzen pflegt, wird man zur Charakterisierung des tonischen Zustandes besser den reziproken Wert von b nehmen. Was den zweiten Parameter a betrifft, so bedeutet er bekanntlich nichts anderes als den Schnittpunkt der Geraden mit der O Ordinate. Würden sich die Versuchsdaten in den ersten Sekunden nach Belastung auch noch in den Verlauf der Geraden einordnen, so entspräche also dem Werte von a ein Δl (Verlängerung) nach einer Sekunde. Nun weichen aber, was auf der Abb. 6 nicht mehr zum Ausdruck kommt, die zeitlich frühen Werte von Δl in dem Sinne von der Geraden ab, daß sie einen konvex zur Abszisse gekrümmten Kurvenverlauf darstellen. Erst von der Zeit zwischen 5 und 10 Sek. ab lassen sich die Versuchsdaten in die Form der Geraden einordnen. Der der Gl. (6) entnommene Parameter a ist also nicht ohne weiteres zur Charakterisierung des Tonus spiegels verwendbar. Zweifellos würde man sich hier bezügl. des

Beginns des Kurvenzugs der Nachdehnungskurve besser an die Größe des „freien Falls“ halten. Wie aber bereits betont, ist diese Größe bei optischer Registrierung schwierig, bei Rußregistrierung fast unmöglich zu bestimmen. Wir möchten daher vorschlagen, bei unserem Präparat als zweiten Parameter den Schnittpunkt der Geraden mit der Abszisse 5 Sek. zu wählen. Zur besseren Charakterisierung des eingebürgerten Tonusbegriffes könnte dann auch hier der reziproke Wert herangezogen werden.

Durch diese beiden Parameter wäre dann der „Tonusspiegel“ (nach Postma) quantitativ festzulegen. Die bis zum Zeitpunkt 5 Sek. vor sich gehende Verlängerung kann man dann als Dehnung ansprechen, an die sich dann die durch den reziproken Wert der Neigung der Geraden charakterisierte Nachdehnung anschließt. Was wir mit der Wahl der Gl. (6) gegenüber der Gl. (5) gewonnen haben, ist eine Vergrößerung des Gültigkeitsbereichs bis auf etwa 5 Sek. hinunter. Wie wir gesehen haben, lassen sich die Versuchswerte gemäß Gl. (5) erst von der 2.—3. Minute ab durch eine Gerade wiedergeben. Das ist insofern ungenügend, als hier der größte Teil des die Versuchskurve charakterisierenden Verlaufs nicht mehr mit einbegriffen ist. Durch die Gl. (6) dagegen kann das für die Definition des Tonusspiegels maßgebliche Bild des anfänglichen Kurvenverlaufs weitgehend miteingefasst werden.

Wir müssen nun noch auf die drei restlichen Versuche zu sprechen kommen, deren Abbild bei der beschriebenen Art der Darstellung keine geraden Linien gibt. Zwei davon sind in Abb. 7 wiedergegeben. (Die dritte, deren Verlauf ähnlich ist, wurde der Übersicht halber weggelassen, da sie eine der beiden abgebildeten zum großen Teil überdeckt.) Alle drei Versuche zeichneten sich im Originalkurvenbild am Kymographion dadurch aus, daß der „freie Fall“ relativ groß war und die Kurven dann mit zur Abszisse stark konvexer Krümmung in einen ziemlich flachen Verlauf übergingen. Ähnliche Bilder erlebten wir häufig bei Wiederholungskurven (s. Abb. 4). In Abb. 7 fällt sofort auf, daß die Punktserie zwar in einzelnen Abschnitten einer Geraden folgt, daß diese einzelnen Abschnitte aber durch einen scharfen Knick getrennt sind. Der Ring entspricht bis zu einem gewissen Grade der Nachdehnung der durch die Gl. (6) ausgedrückten Gesetzmäßigkeit. Wird er darüber hinaus gedehnt, so gilt zwar auch noch weiterhin dieselbe Gesetzmäßigkeit, aber die Parameter a und b ändern sich. Es ist dies für uns ein Beweis, daß die Gl. (6) doch annäherungsweise eine tiefere Naturgesetzmäßigkeit enthält. Denn würden sich die Versuchsdaten nur zufällig bei den herausgegriffenen Beispielen der Gl. (6) anpassen, so würden sich die Abweichungen in Gestalt von Krümmungen präsentieren.

Daß im Verlauf der Dehnung sich die Parameter sprunghaft ändern, läßt sich auch vom physiologisch-physikalischen Standpunkt aus erklären. Ist ein Muskel schon einmal vorgedehnt, so durchläuft er die Strecke um die er vorgedehnt war nach Entlastung und Neubelastung mit demselben Gewicht mit vermehrter Geschwindigkeit (s. Abb. 4). Hat er die Länge der vorhergehenden Dehnung wieder erreicht, so folgt die neue Dehnungs-

kurve der alten. Bei R 3 V 22,2 Abb. 7, die eine solche Zweitbelastungskurve darstellt, tritt der Knick bei der Verlängerung um 3,3 mm ein. Dies entspricht der Länge, wo die Vordehnung unterbrochen wurde. Auf dem Kurvenoriginal ist kein Knick an dieser Stelle zu erkennen, da die Erholungszeit relativ lang war, was bewirkt, daß die Übergangserscheinungen zwischen altem und neuem Kurvenzug sich durch Restitutionserscheinungen ausgleichen. Nur wenn man sehr kurze Zeit entlastet, scheert nach Neu-

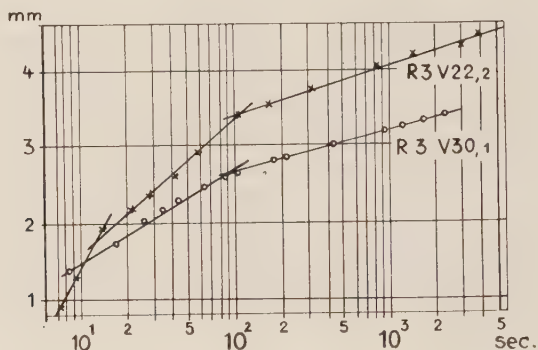


Abb. 7. Verlauf von Nachdehnungskurven bei gleichem Koordinatennetz wie Abb. 6. Sonderfälle mit charakteristischen Knicken. Erläuterungen s. Text.

belastung die neue Kurve mit einem Knick in den alten Kurvenzug ein (was im übrigen den Gesetzmäßigkeiten von *Madelung-Prandtl*¹⁷ über die elastischen Hystereseerscheinungen entspricht). Da in unserer Abb. 7 die Koordinaten der Zeit durch die logarithmische Darstellung zusammengefaßt sind, kommt hier dieser Knick auch dann zum Vorschein, wenn sich durch eine längere Erholungs-(Entlastungs-)zeit die Sprünge im mechanischen Verhalten sich im Bild der Originalkurve schon ausgeglichen haben. Man muß sich dabei vor Augen halten, daß es im Falle des Magenringes natürlich gar keine absoluten Erstdehnungskurven gibt. In situ ist der Magen längere oder kürzere Zeit vorher gedehnt worden. Es wird auf die Zeit und die Umstände der Restitution ankommen, daß sich die Knicke in unseren Kurven gemäß Abb. 7 ausgeglichen haben. Dementsprechend wird man nicht immer bei experimentellen Zweitdehnungskurven hier Knicke zu erwarten haben. Diese können schon durch die Erholung während der Entlastung ausgeglichen sein. Umgekehrt können solche Knicke, nach dem, was gesagt wurde, auch bei der experimentellen Erstbelastung auftreten, obwohl dies seltener der Fall ist. R 3 V 30,1 der Abb. 7 entspricht einem Erstbelastungsversuch. Bei R 3 V 30,2, der Neubelastung nach dazwischen liegender Erholungspause, trat der Knick jetzt bei der Länge auf, bei der nach der Erstbelastung (R 3 V 30,1) entlastet worden war. (R 3 V 30,2 war die dritte der von uns festgestellten Kurven mit einem solchen Knick. Wir haben sie aus den oben erwähnten Gründen nicht mit in Abb. 7 eingezeichnet.)

Es sei nicht verschwiegen, daß es von Nachteil für diese Art der Festlegung des Tonusbegriffes ist, daß, wie schon erwähnt, die verwandte Belastung nicht in die Gleichung mit eingeht. Das hängt damit zusammen, daß wir Dehnungskurven bei verschiedenen Belastungen am selben Präparat nicht miteinander vergleichen können. Jede Belastung verändert die Zustände im Muskel in einer Weise, daß sie bei Entlastung erst nach einer gewissen Zeit wieder ausgeglichen werden. Am extirpierten Ring hat man den Eindruck, daß innerhalb der Zeiten, wo man noch von einer guten Konservierung des Präparates sprechen kann, nach Entlastung ohne weitere Beeinflussung eine solche *restitutio ad integrum* nicht eintritt. *Jordan*¹¹ hat sich ausführlich über die Wiederherstellung des Tonus nach Dehnung glatter Muskeln bei Wirbellosen geäußert. Bezügl. des Magenringes von *Rana* ist ihm anscheinend, soweit uns die Literatur zur Verfügung steht, eine völlige Wiederherstellung auch nur des „Tonusniveaus“ (d. h. der Ursprungslänge bei Belastung 0) durch die verschiedensten Maßnahmen nicht gelungen. Bei Mägen, die in stark gedehntem Zustand extirpiert wurden, zeigte sich eine Verminderung des Widerstandes gegen die dehnende Last im Vergleich mit Mägen, die leer und in kontrahiertem Zustand *in situ* angetroffen wurden. Auch diese Tonusverminderung war durch künstliche Mittel nicht zu beheben. So befriedigend es also wäre, zu unseren Bemühungen um eine mathematische Festlegung des Tonusbegriffes auch noch die verwandte Spannung in das Gleichungssystem mit einzubeziehen, so müssen wir uns dies doch versagen, so lange wir am einzelnen Präparat keine reproduzierbaren Verhältnisse schaffen können, um dann mit verschiedenen Belastungen zu arbeiten. So haben wir uns bei unseren Versuchen am Rußkymographion schließlich an eine Größe der Belastung gehalten (6,6 g), die in unserer Versuchsanordnung gut ausmeßbare, d. h. nicht zu kleine Nachdehnungskurven ergab, und dennoch nicht das Präparat unphysiologisch überdehnte. (Der am stärksten gedehnte Ring in unseren Versuchen hatte eine Länge von 22 mm, was einem Durchmesser von etwa 7 mm entspricht, also einer Größe, die beim Frosch bei stärkerer Füllung des Magens bei weitem überschritten werden kann.) Der Vergleich der einzelnen Ringe untereinander bezüglich ihrer tonischen Verhältnisse kann dementsprechend vorläufig nur unter Benutzung einer konstanten Standardspannung erfolgen.

Schließlich wäre noch die Frage zu klären, inwieweit Kontraktionsphänomene den Ablauf der Nachdehnungskurve beeinflussen. Bekanntlich bildet die Dehnung einen Kontraktionsreiz für die glatte Muskulatur. *Van Overbeck*¹³ hat dies besonders bei *Anodonta cygnea* untersucht. Bei unseren Kurven hatte man nicht den Eindruck, daß Kontraktionsphänomene für den Ablauf der Nachdehnungskurve eine Rolle spielten. Gewiß traten öfter gerade bei Beginn der Dehnung Kontraktionen des Ringes auf, wohl als Antwort auf den Dehnungskreis. Jedoch war der Verlauf dieser Kontraktionen gegenüber dem weiteren Kurvenverlauf gut abgrenzbar. Es handelt sich um geringe gegen die Abszisse konkave Ausbuchtungen, wobei die Nachdehnungskurve bald wieder in die Fortsetzung ihres ehemaligen Verlaufs zurückkehrt. Der Gesamtverlauf der Nachdehnungskurve

wurde, wie schon früher betont, durch derartige Kontraktionsphänomene nicht gestört. Bei Betrachtung unserer Kurven hat man infolge der Gleichmäßigkeit des Verlaufs durchaus den Eindruck, daß es sich um Vorgänge an unbelebtem Material handelt und irgendwelche biologische Prozesse keine Rolle spielen. Sollten aber doch jene von *Jordan*¹¹ und seinen Schülern beschriebenen „tonischen“, d. h. langsam und gleichmäßig verlaufenden, Kontraktionen bei der Dehnung auftreten, so ist dies bezügl. unserer Problemstellung von untergeordneter Bedeutung. Für uns, die wir uns hier im wesentlichen mit einer mathematischen Festlegung des Tonusbegriffes befassen wollen, und zwar auf rein mechanischer Grundlage, kann das hier nichts anderes bedeuten, als daß die für die mathematische Definition des Begriffs maßgebenden Parameter sich geändert haben. Der „Tonus“ eines solchen Ringes, oder im Sinne *Postmas*, der „Tonusspiegel“, gemessen am Grad des Widerstandes gegen die dehnende Kraft, ist ein anderer geworden. Denn nie konnte man beobachten, was auch von *Jordan* und seiner Schule nicht angegeben wird, daß jemals sich durch den Dehnungsreiz der Ring sich so verkürzt, daß seine Ausgangslänge unterschritten wird. Was von *van Overbek*¹³ beobachtet wurde, ist entweder eine Abflachung der Nachdehnungskurve, wenn z. B. Invertebratenmuskeln lange Zeit vorher durch Zug beansprucht wurden, oder eine zeitlich begrenzte Kontraktion, die sich von dem übrigen Kurvenverlauf abhebt. Im ersteren Falle sind die Nachdehnungskurven flacher als die Vergleichskurven, gleichen ihnen aber durchaus in der Art des Verlaufs.

III. Fraktionierte Nachdehnungskurven

Zu Beginn unserer Untersuchungen nahmen wir häufig sog. fraktionierte Nachdehnungskurven auf, um mit deren Hilfe den Tonusbegriff näher quantitativ zu umreißen. Wir haben diese Zielsetzung bald aufgegeben, da das Verfahren experimentell langwierig ist, und für den gewünschten Zweck wenig erfolgversprechend scheint. Dagegen erscheinen uns einige Befunde, die sich bei der Aufnahme von fraktionierten Nachdehnungskurven ergaben, in anderer Hinsicht erwähnenswert.

Technisch gingen wir bei der Herstellung fraktionierter Nachdehnungskurven so vor, daß wir den Muskel über Nacht mit einer geringen Last (400 mg) vordehnten. Am anderen Morgen waren keine Spontankontraktionen mehr vorhanden und die eigentliche fraktionierte Nachdehnung konnte beginnen. Die Ausgangslängen betrugen dann 3–7 mm. Wir belasteten bei optischer Registrierung stufenweise mit je 400 mg zusätzlich, bis bei einer Gesamtbelastung von etwa 6 g eine Gesamtlänge von etwa 13–15 mm erreicht wurde. Der ganze Prozeß zog sich etwa über 10 Stunden hin. Vor Beginn einer neuen zusätzlichen Belastung wurde jedesmal abgewartet, bis die Nachdehnungsgeschwindigkeit 0,004 mm in 10 Min. nicht mehr überschritt. Wählt man kürzere Zeitabschnitte bis zum Beginn der Neubelastung, so bekommt man eine starke Streuung der Werte bei den gleich noch näher zu beschreibenden Kurven.

Bei Durchmusterung der Versuchsergebnisse fiel auf, daß mit zunehmender Verlängerung des Ringes im Verlaufe einer derartigen fraktionierten Nachdehnung, der jeweils durch gleiche zusätzliche Belastung erzielte „freie

Fall“ in seiner Größe abnahm und die darauffolgende Nachdehnungskurve flacher verlief. Das ist an und für sich selbstverständlich, wenn man sich überlegt, daß nach allem was über den Magenring bekannt ist, die für die Größe der Dehnung und Nachdehnung maßgeblichen elastischen und viskösen Faktoren bei Verlängerung des Objektes zunehmen. Interessant wäre es nun zu erfahren, ob die für Dehnung und Nachdehnung in Betracht kommenden mechanischen Faktoren in Beziehung zueinander stehen oder unabhängig voneinander sind. Man wird also versuchen, die Form der Nachdehnungskurve in Beziehung zu setzen zu der jeweiligen Größe des „freien Falls“ (Δl_0), also bpsw. Δl_0 und den Wert b der Gl. (6).

Damit der „freie Fall“ (Δl_0) vergleichbar ausgemessen werden kann, muß die Beleuchtung des registrierten Lichtstrahls in allen in Frage kommenden Versuchen auf gleicher Stärke gehalten und weiterhin für eine möglichst gleichstarke Entwicklung der Filme Sorge getragen werden. Denn der Übergang vom „freien Fall“ zur eigentlichen Nachdehnungskurve ist, wie bereits erwähnt, keineswegs scharf begrenzt, sondern, zumal wenn die Nachdehnungskurve zu Beginn recht steil ist, fast kontinuierlich (s. Abb. 8). Bei der von uns angewandten langsamen Registriergeschwindigkeit wurde wie aus Abb. 8 ersichtlich, der Geschwindigkeit des Lichtstrahls an dieser Stelle wegen die Kurve des „freien Falls“ überhaupt nicht mitregistriert. An ihrer Stelle erscheint eine Lücke in der Aufnahme. Erst ein Stück unterhalb des Endes der Kurve mit der vorigen Belastung erscheint die Nachdehnungskurve der Neubelastung, die zu Beginn zipfelartig nach oben ausgezogen ist. Die Strecke vom Beginn dieses Zipfels bis zur Mitte des darüberliegenden Kurvenstückes wurde ausgemessen und als Δl_0 (= „freier Fall“ oder „Dehnung“) bezeichnet. Der Quotient $1/\Delta l_0$ diente als relatives Maß für den bei dieser Länge gültigen Elastizitätsmodul.

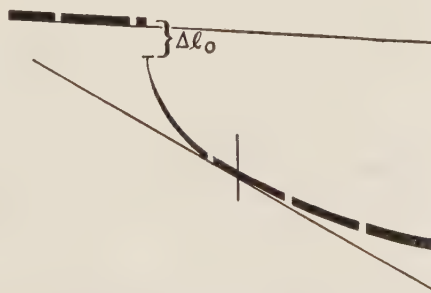


Abb. 8. Anfangsteil einer Nachdehnungskurve bei optischer Registrierung (R 7 V 15,4). Neu hinzutretende zusätzliche Belastung 0,4 g, nachdem der Ring bereits vorher 4x stufenweise mit je 0,4 g belastet worden war. Δl_0 = „freier Fall“. Zeitmarken 1 Min. Tangente an die Kurve im Zeitpunkt 75 sec. nach Beginn der Neubelastung.

Leider eignen sich unsere damals aufgenommenen Kurven nicht dazu, die Größe b der Gl. (6) auszumessen, da die Zeitabschnitte der einzelnen

Aufnahmen zu kurz sind. Als charakteristische Werte für die einzelnen Kurvenformen der Nachdehnung maßen wir deshalb die Neigung der Tangente an einem bestimmten Zeitpunkt der Kurve. Hierzu eignete sich aus rein praktischen Gründen der Zeitpunkt 75 Sek. nach Neubelastung am besten, da in der Umgegend dieses Kurvenpunktes sowohl wenn man sehr steile als auch sehr flache Kurven auswertete, mit den geringsten Meßfehlern zu rechnen war.

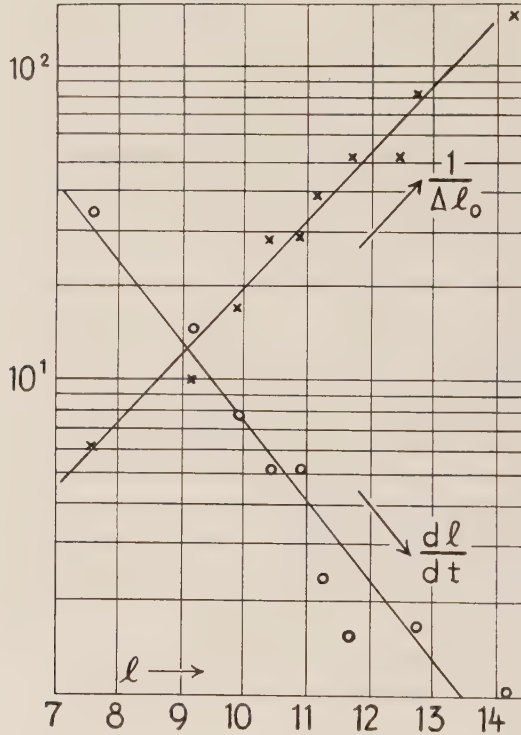


Abb. 9. Verlauf von $1/\Delta l_0$ und dl/dt in Abhängigkeit von der Gesamtlänge des Ringes. Ordinate: $1/\Delta l_0$ und dl/dt in willkürlichem Maßstab bei logarithmischer Unterteilung. Abszisse: Ringlänge in mm. Beachte die spiegelbildliche Verteilung der Punktgruppen auf beiden Kurven!

Die Tangente an einem bestimmten Zeitpunkt der Kurve entspricht nun nicht allein ihrer Neigung durch die Neubelastung. Wie aus Abb. 8 ersichtlich, wirkt die vorhergehende Belastung im Sinne einer fortschreitenden Verlängerung nach (s. den Kurvenabschnitt in der oberen linken Ecke der Abb. 8). Diese Beeinflussung durch den vorhergehenden Zustand ist bei dem relativ kurzen Zeitintervall zwischen den einzelnen Belastungen ($1/2$ bis 2 Stunden) und der hohen Empfindlichkeit des Systems nicht zu vermeiden. Wir haben uns so geholfen, daß wir von der Neigung der Tangente im bestimmten Kurvenpunkt nach Neubelastung die Neigung des Kurvenabschnittes vor der Neubelastung (obere Linie in Fortsetzung des Kurvenverlaufs vor der Neubelastung in Abb. 8) abzogen.

Zeichnet man die so gewonnenen Werte von $1/\Delta l_0$ und dl/dt in Abhängigkeit von der Länge des Ringes in das Koordinatennetz der Abb. 9 ein, so ergibt der Verlauf der Punkte annähernd zwei Gerade. Das läßt von vorne herein noch nicht auf eine Beziehung zwischen dem für den „freien Fall“ maßgeblichen Elastizitätsmodul und der Kurvenform der Nachdehnung schließen. Man könnte einfach zu der Ansicht gelangen, daß einerseits dieser Elastizitätsmodul bei wachsender Länge ansteigt, andererseits die Neigungen der Nachdehnungskurven flacher werden, was man dann auf ein Anwachsen der dafür maßgeblichen viskösen und elastischen Faktoren beziehen kann, daß aber die Veränderung der für die Dehnung einerseits und für die Nachdehnung andererseits maßgeblichen Größen mit wachsender Länge unabhängig voneinander fortschreitet. Der Hinweis darauf, daß beide doch quantitativ in ihren Veränderungen gekoppelt sein müssen, ergibt sich daraus, daß die Punktgruppen von $1/\Delta l_0$ und dl/dt gemäß Abb. 9 ein gewisses spiegelbildliches Verhalten zueinander aufweisen. Die Streuungen um die Geraden beruhen nicht allein auf den unvermeidlichen Meßfehlern, sondern der Muskel zeigt bei dieser Art der fraktionierten Nachdehnung ein gewisses diskontinuierliches Verhalten bezüglich seiner mechanischen Eigenschaften. Beispielsweise ändert sich bei zwei Neubelastungen im Längenbereich zwischen 10 und 11 mm (s. Abb. 9) der Wert von $1/\Delta l_0$ nur sehr wenig. Der entsprechende Wert von dl/dt , der hier als charakteristisch für die Form der Nachdehnungskurve angenommen wurde, bleibt wie ersichtlich ebenfalls fast konstant. Wir haben dasselbe Verhalten auch noch an anderen in dieser Weise untersuchten Kurven nachweisen können. Es sei erwähnt, daß sich eine Gerade im Punktverlauf von $1/\Delta l_0$ bei der Wahl des Koordinatennetzes gem. Abb. 9 nur dann ergab, wenn vor Beginn einer zusätzlichen Neubelastung gewartet würde, bis die durch die vorhergehende Belastung hervorgerufene Nachdehnungsgeschwindigkeit 0,0004 mm/min. unterschritt. Bei einem Versuch (R 7 V 14), wo wir diese Zeit nicht abwarteten, zeigte die Punktfolge von $1/\Delta l_0$ eine ebenfalls mit wachsender Länge ansteigende, aber konkav gegen die Abszisse gekrümmte Kurve, die Punktfolge von dl/dt dementsprechend einen spiegelbildlich konvex gegen die Abszisse geneigten Verlauf. Dabei trat außerdem wiederum ein gewisses spiegelbildliches Verhalten in den einzelnen zueinander gehörigen Punktgruppen zu Tage.

Mathematisch läßt sich sehr einfach nachweisen, daß bei einem derartigen spiegelbildlichen Verhalten die Abhängigkeit von $1/\Delta l_0$ gegenüber dl/dt auf in beiden Koordinaten logarithmisch unterteiltem Millimeterpapier eine lineare sein muß, auch wenn die Punktfolgen in der Darstellung gemäß Abb. 9 spiegelbildlich gekrümmte Kurven ergeben, wie bei dem eben erwähnten Versuch R 7 V 14. Die Streuungen im Sinne einer Abweichung vom linearen Kurvenverlauf bei getrennter Darstellung von $1/\Delta l_0$ und dl/dt gemäß Abb. 9 werden hier ausgeglichen. Abb. 10 zeigt dieses Verhalten bei drei verschiedenen Muskeln, unter den sich auch R 7 V 14 befindet.

Schon aus Abb. 6 scheint hervorzugehen, daß die Größe des „freien Falls“, der Dehnung, irgendwie mit der Form der Nachdehnungskurve zahlenmäßig verknüpft sein muß. Schneiden doch die steileren Geraden die Abszissen von 5 Sek. in einem höheren Ordinatenwert als die flacheren Geraden. Doch haben wir uns überzeugen können, daß kein eindeutig verwertbares Ver-

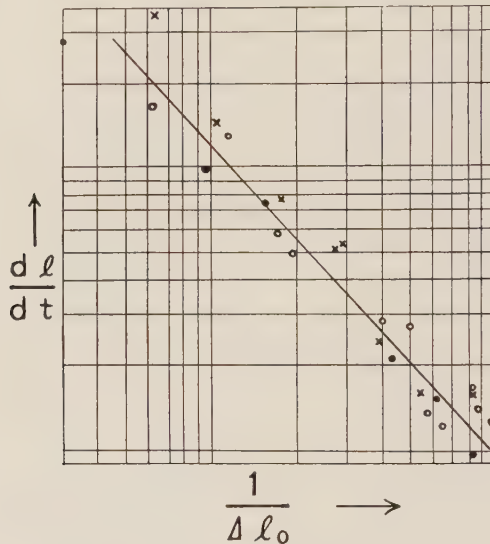


Abb. 10. Die Abhängigkeit von $1/\Delta l_0$ und dl/dt (75 sec. nach Neubelastung) im Verlauf fraktionierter Nachdehnungskurven bei drei verschiedenen Ringen. Koordinaten in willkürlichen logarithmischen Einheiten, o = R 7 V 14; x = R 7 V 15 • = R 7 V 16

hältnis zwischen diesem Ordinatenwert von 5 Sek. und der Steilheit der jeweiligen Geraden besteht. Wenn für den einzelnen Muskel auf Grund des oben Gesagten wohl Beziehungen zwischen der Größe der Dehnung und der Form der Nachdehnungskurve bestehen, so gilt das nicht ohne weiteres für den Vergleich der Muskeln untereinander. Zwar läßt sich nachweisen, gerade durch Vergleich der Kurvenabschnitte im Beginn nach Neubelastung im Verlauf von fraktionierten Nachdehnungskurven, daß solche Kurven, denen ein gleich großer „freier Fall“ vorausgegangen ist, einander sehr ähnlich sehen, gleichgültig bei welcher Lage und welcher Belastung gerade diese Aufnahme erfolgte, also selbst beim Vergleich von Muskeln ganz verschiedenen tonischen Verhaltens untereinander. Auch aus Abb. 10, die ja die Neigung 75 Sek. nach Belastung in Beziehung zu dem für den „freien Fall“ maßgeblichen Elastizitätsmodul ($1/\Delta l_0$) setzt, könnte man angesichts der Tatsache, daß die Punktfolge bei Verwendung verschiedener Muskeln annähernd auf der selben Geraden liegt, annehmen, daß die Größe des „freien Falls“ die Form der folgenden Nachdehnungskurve festlegt. (Das tonische Verhalten der Muskeln in Abb. 10 war insofern verschieden, als

der gleichen Größe von $1/\Delta l_0$ bei jedem Muskel eine andere Ausgangslänge und Belastung entsprach.) Immerhin handelt es sich hier um Kurven von gleich großen Tieren in gleichem Ernährungszustand, die in den Tagen vom 26. bis 28. 4. 49 zum Versuch herangezogen wurden. Bei einer gleichen Darstellung von Versuchsergebnissen gemäß Abb. 10 aus dem Monat März ergab sich zwar auch eine lineare Abhängigkeit der Logarithmen von $1/\Delta l_0$ und dl/dt , aber die Lage der Geraden im Koordinatennetz war eine andere. Die Abhängigkeit von $1/\Delta l_0$ und der Form der Nachdehnungskurve beim Vergleich verschiedener Muskeln untereinander war nie so eindeutig, daß sie sich zahlenmäßig verwerten ließ. Wir haben deshalb bei dem Versuch, den Begriff des Tonusspiegels mathematisch näher zu umreißen, davon abgesehen, die Zahl der Parameter von zwei auf einen herabzusetzen, also den Wert von a durch den von b in Gl. (6) auszudrücken.

Daß die Größe der Dehnung und die Form der Nachdehnungskurve miteinander in Beziehung stehen müssen, läßt sich auch aus der Formel erkennen, die *Braunbek*⁶ für das mechanische Verhalten zäher Flüssigkeiten unter dem Einfluß einer konstanten Schubspannung abgeleitet hat. Die Größe der zuerst momentan auftretenden Deformation (analog unserer Dehnung) bestimmt sich nach ihm durch die Gleichung

$$\Delta l_0 = \frac{P_s}{C} \quad (7)$$

P_s drückt die Größe der angreifenden Belastung aus, C ist eine Materialkonstante, die in dieser Formel dem Elastizitätsmodul vergleichbar ist. Für die Form der Nachdehnungskurve können keine allgemein gültigen Ausdrücke angegeben werden. Die Differentialgleichungen sind nicht für jeden Zeitpunkt der Nachdehnung integrierbar. Wohl aber ist eine nach unendlich langer Zeit resultierende konstante Fließgeschwindigkeit durch einen Koeffizienten der inneren Reibung in ihrer Größe bestimmt, der gemäß der Gleichung

$$\mu = \frac{\pi C}{4 a} \quad (\pi = 3,14 \dots) \quad (8)$$

auch wieder den Faktor C enthält. Der die Größe der Dehnung bestimmende Elastizitätsmodul und der die Form der Nachdehnungskurve beeinflussende Reibungskoeffizient sind also einander proportional. a bedeutet eine zweite stark temperaturabhängige Materialkonstante. Demnach ist es verständlich, daß bei dem gleichen Muskel mit denselben Materialkonstanten a und C Beziehungen zwischen der Größe der Dehnung und der Form der Nachdehnungskurve vorhanden sein müssen. Für Vergleiche zwischen verschiedenen Muskeln untereinander braucht dies nicht streng zu gelten, da diese sich, selbst wenn der Elastizitätsmodul der gleiche wäre, was wir ja experimentell ermitteln können, durch eine verschiedene Materialkonstante a unterscheiden könnten. Immerhin wird die Verschiedenheit bei der Art des hier verwandten Materials nicht allzu groß sein. Daher auch

die erwähnte Ähnlichkeit in der Form der Nachdehnungskurve bei Kurvenzügen, denen bei gleicher Belastung ein gleich großer „freier Fall“ vorausgeht. Es können hier selbstverständlich nur solche Kurvenzüge in ihrer ganzen Länge zum Vergleich herangezogen werden, die keinen Knick entsprechend den Darlegungen zur Abb. 7 aufweisen. Bei solchen mit Knick, wozu also vor allen Dingen Kurven mit hohem „freiem Fall“ und zeitlich bald darauf folgender Verflachung gehören, scheint ja sowieso die Kurvenform durch sprungweise auftretende Veränderung der maßgebenden Faktoren bestimmt zu sein.

Es ist bedauerlich, daß sich die *Braunbekschen* Entwicklungen, deren Gültigkeitsbereich sich nach den vorstehenden Andeutungen auch auf die glatte Muskulatur zu erstrecken scheint, hier nicht quantitativ auswerten lassen. Dazu wäre zumindest eine Konstanz der maßgebenden Materialeigenschaften bei Längen- und Spannungsänderungen innerhalb gewisser Grenzen notwendig. Das ist beim glatten Muskel, wie wir gesehen haben, keineswegs der Fall. Im Gegenteil zielten unsere ganzen Bemühungen ja dahin, den Gang der *Veränderung* der maßgebenden mechanischen Faktoren während einer Dehnung unter konstanter Belastung als für den jeweiligen tonischen Zustand des betreffenden Präparates geltendes Charakteristikum quantitativ zu erfassen. Der durch Gl. (8) wiedergegebene Reibungskoeffizient nach *Braunbek* kann schon allein aus dem Grunde nicht ausgemessen werden, weil es beim Magenring unter konstanter Belastung fast nie zu einer konstanten Nachdehnungsgeschwindigkeit kommt. Die Nachdehnungsgeschwindigkeit nimmt, wenn wir uns an das *Wintonsche* Modell halten, infolge der Zunahme der viskösen Faktoren im Verlaufe der Nachdehnung ab. Was infolge der erwähnten qualitativen Übereinstimmungen in der Mechanik unseres Präparates mit den *Braunbekschen* Entwicklungen betont werden muß, ist die Tatsache, daß, wenn man das Verhalten eines solchen Präparates unter dem Einfluß von dehnenden Kräften mit einem Feder-Stempelmodell nach *Winton* (oder *Jordan*) vergleicht, die viskösen und elastischen Faktoren zueinander in zahlenmäßigen Beziehungen zu einander stehen müssen.

Diskussion der Versuchsergebnisse

Als das für unser Thema wesentliche Ergebnis stellen wir die Gl. (6) heraus, an Hand deren sich das, was *Postma* unter „Tonusspiegel“ versteht, näher quantitativ durch zwei Zahlenangaben bestimmen läßt. Was den Gültigkeitsbereich der Gleichung betrifft, so muß man sich selbstverständlich darüber im klaren sein, daß *ein* glatter Muskel keineswegs der glatte Muskel schlechthin ist. Die Gleichung gilt zunächst einmal für den Magenring. Sie wird nicht gelten für solche glatten Muskeln, die *Jordan*¹⁰ als rein plastisch bezeichnet hat. Als Beispiel dafür wird von ihm der Hautmuskelschlauch von *Holothurien* angegeben. Bei diesem Präparat wird eine konstante Nachdehnungsgeschwindigkeit unter konstanter Belastung sehr bald erreicht. Das gleiche scheint nach den Versuchen von *Winton*²⁰ für

den Retactor penis des Hundes zu gelten. Bei Muskeln aber, bei denen die Nachdehnungsgeschwindigkeit bei konstanter Belastung in der Zeit immer mehr absinkt, wie bei unserem Präparat oder gemäß den Untersuchungen von *Jordan*¹⁰ und seiner Schule, beim Fuß von *Helix pomatia*, *Aplysia limacina* usw., dürfte ein Versuch, die Gl. (6) anzuwenden, lohnend sein. Im übrigen hat *Philipps*¹⁴, wie wir später feststellen konnten, schon 1905 eine zur Gl. (6) analoge Formel für die Nachdehnungskurve des vulkanisierten Kautschuks gefunden. Man darf also annehmen, daß dieser Gleichung bei derartigem Material ein erhöhter Gültigkeitsbereich zukommt.

Für den Begriff des „Tonusspiegels“ ständen also nach unseren Erörterungen zwei Zahlenwerte zur Verfügung: 1. Die relative Größe des für die Dehnung maßgeblichen Elastizitätsmoduls, gemessen durch den reziproken Wert der innerhalb einer kurzen Frist (hier 5 Sek.) nach Belastung erreichten Verlängerung. 2. Die Größe der den Verlauf der Nachdehnungskurve bestimmenden Widerstände, ausgedrückt durch den reziproken Wert der Neigung b in Gl. (6). Wie ausgeführt, muß mit einer Standardbelastung gearbeitet werden, um vergleichbare Werte zu erhalten.

Ungeklärt ist noch die Frage der Längen- und Querschnittseinheiten, auf die diese Zahlenwerte reduziert werden müssen, um vergleichbare Werte bei in situ verschieden großen Mägen zu erhalten. Beim quergestreiften Muskel würde sich die Frage erübrigen, indem wir die „Ruheausgangslänge“ und den „Ruhequerschnitt“ in Betracht zögen. Bei einem glatten Muskel können wir nicht die im Experiment erhaltenen Werte auf Längen und Querschnittseinheiten des „Ruhe“-zustandes beziehen, da ein solcher „Ruhe“-zustand nicht faßbar ist. Das zwingt uns, beim Vergleichen des Tonusspiegels bei denselben glatten Muskeln derselben Tierart, und nur mit solchen können wir arbeiten, Tiere gleicher Größe zu verwenden, in der Erwartung, daß hier unter gleichen tonischen Bedingungen gleiche Ausgangslängen und Querschnitte vorhanden sind.

Zur Frage der Vorbehandlung wäre darauf hinzuweisen, daß Gl. (6) sich hier unter verschiedenen Bedingungen bewährt hat. Wir gingen bei Aufnahmen von Nachdehnungskurven teils von auf bestimmte Länge gedehnten Ringen aus, teils waren die Ringe mit konstanten geringen Gewichten vorbelastet, teils, namentlich bei zweiten Nachdehnungskurven, im Anschluß an eine vorübergehende Entlastung, unmittelbar vorher völlig unbelastet. Zum Vergleich verschiedener Ringe untereinander halten wir es für am besten, wenn man versucht, vom unbelasteten Muskel (nicht Ring!) auszugehen, dessen Länge dann das Maß für das „Tonusniveau“ *Postmas* (s. Einleitung) abgibt. Im Falle des Magenringes ist das insofern schwierig, als bei dem Ring, wenn er in der Versuchsanordnung über beide Glashaken gestreift wird, die beiden von Haken zu Haken ziehenden Querwände im unbelasteten Zustande keineswegs parallel laufen, sondern der kreisförmigen Gestalt des Ringes entsprechend gekrümmt sind. Da die diese Form des Ringes verursachenden elastischen Kräfte nichts mit dem Begriff des „Tonus“ zu tun haben, müssen sie durch eine gewisse Vorbelastung ausgeschaltet werden.

Man belastet daher zweckmäßig den Ring im Apparat vor Beginn des eigentlichen Versuchs mit niederen Gewichten solange, bis die Wandungen zwischen den Glashaken parallel zueinander stehen.

Zusammenfassung

Es wurde versucht an Hand einer für die Nachdehnungserscheinungen am *Bernsteinschen* Magenring gültigen Gleichung, den Begriff des „Tonus“, insbesondere den des „Tonusspiegels“ nach *Postma*, für den glatten Muskel näher quantitativ zu erfassen. Für die mechanischen Zustände im Inneren des Muskelringes ergab sich aus fraktionierten Dehnungs-Nachdehnungskurven, daß die für die Größe der momentanen Dehnung und der daran anschließenden Nachdehnung maßgeblichen elastischen und viskösen Faktoren zueinander in festen Beziehungen stehen müssen.

Literatur

- 1 *Bernstein, J.*: Pflügers Arch. **159**, 521 (1914) — 2 *Bouckaert, J.P., L. Capellen* und *J. de Blende, J.* of Physiol. **69**, 473 (1930) — 3 *Bozler, E.*, Z. vergl. Physiol. **12**, 579 (1930) — 4 *Bozler, E.*, Z. vergl. Physiol. **14**, 429 (1931) — 5 *Bozler, E.*, Experientia **4**, 213 (1948) — 6 *Braunbek, W.*, Z. f. Physik **57**, 518 (1929) — 7 *Frank, O.*, Ann. d. Phys. IV Folge **21**, 602 (1906) — 8 *Gasser, H. S.* und *A. V. Hill*, Proc. roy. Soc. Lond. B **96**, 398 (1924) — 9 *Gaupp, E.*, Anatomie des Frosches 2. Aufl. III. Abt. S 87, Braunschweig 1904 — 10 *Jordan, H. J.*, Verh. Acad. Wetensch. Amsterd. I **15** Nr. 3, 214 (1935) — 11 *Jordan, H. J.*, Erg. Physiol. **40**, 437 (1938) — 12 *Maxwell, J. Cl.*, zitiert nach *R. Reiger*, Physik. Z. **2**, 213 (1901) — 13 *van Overbeck, J.*, Z. vergl. Physiol. **15**, 784 (1931) — 14 *Philipps, P.*, zitiert nach *R. Houwink*, Elastizität, Plastizität und Struktur der Materie, S. 193, Dresden und Leipzig 1938. — 15 *Postma, N.*, Proc. Acad. Wetensch. Amsterd. **36**, 360 (1933) — 16 *Postma, N.*, Proc. Akad. Wetensch. Amsterd. **38**, 1036 (1935) — 17 *Prandtl, L.*, Z. angew. Math. u. Mech. **8**, 85 (1928) — 18 *Schaefer, H.*, Ärtzl. Forschung **3**, 185 (1949) — 19 *Singh, I.*, J. of Physiol. **91**, 409 (1937) — 20 *Winton, F. R.*, J. of Physiol. **69**, 393 (1930)

Aus dem Physiol.-chemischen Institut der Universität Bonn/Rh.

Zur Frage der biologischen Wirkung des Acetoin und verwandter α -Oxyketone

10. Mitteilung über Acyloine¹

Von Wilhelm Dirscherl und Heinrich Wiesener

Mit 4 Abbildungen und 5 Tabellen

Eingegangen am 10. September 1949

Wird Glucose oder Brenztraubensäure bei Anwesenheit von Acetaldehyd vergoren, so vereinigt sich ein Teil desselben mit dem im Gärungsverlauf entstehenden „nascierenden“ Acetaldehyd zu Acetoin: $\text{CH}_3\text{—CHO} + \text{OHC—CH}_3 = \text{CH}_3\text{—CHOH—CO—CH}_3$. Im Falle der Brenztraubensäure entsteht Acetoin auch ohne Zusatz von Acetaldehyd. Gibt man andere Aldehyde zu den gärenden Lösungen von Zucker oder Brenztraubensäure, so entstehen die entsprechenden α -Oxyketone der Formel $\text{CH}_3\text{—CO—CHOH—R}$, z. B. bei Zusatz von Benzaldehyd Phenylacetylcarbinol. C. Neuberg², der diese Tatsachen aufgefunden hat, nahm 1921 ein kohlenstoffkettenverknüpfendes Ferment „Carboligase“ an, das aus 2 Molekülen Aldehyd, wovon mindestens eines nascieren muß, Acyloin bildet.

Gegen die Existenz einer eigenen Carboligase in der Hefe sind eine Reihe von Gründen vorgebracht worden, auf das Problem der Carboligase ist in dessen hier nicht näher einzugehen, es sei auf die zusammenfassende Darstellung von Dirscherl³ verwiesen.

Jedenfalls enthält auch der Tierkörper Acetoin: Es ist in Harn und Blut⁴ nachgewiesen worden. Und ferner kann aus Brenztraubensäure durch Einwirkung von Herzmuskel⁵, aber auch anderen tierischen Geweben, wie Skelettmuskel, Niere und Leber⁶ Acetoin gebildet werden. D. E. Green, W. W. Westerfeld, B. Vennesland und W. E. Knox⁷ haben aus Herzmuskel eine Carboxylase erhalten, die abweichend von der Hefe-Carboxylase Brenztraubensäure quantitativ in Acetoin und Kohlensäure umwandelt: $2 \text{CH}_3\text{—CO—COOH} = \text{CH}_3\text{—CO—CHOH—CH}_3 + 2 \text{CO}_2$. Dabei kann durch Zugabe von Acetaldehyd die Geschwindigkeit der Decarboxylierung und die Acetoinausbeute gesteigert werden.

Anderseits haben M. Silverman und C. H. Werkman⁸ aus *Aerobacter aerogenes*, einem Darmbewohner, zellfreie Fermentsäfte erhalten, die eben-

falls Brenztraubensäure quantitativ in Acetoin und CO_2 überführen, aber im Gegensatz zum Herzmuskelferment zugesetzten Acetaldehyd nicht zu verwenden vermögen und außerdem nur bei Anwesenheit von Phosphationen wirken.

Daß in all diesen Fällen Aneurindiphosphat als Coferment mitwirken soll, sei kurz erwähnt.

Da also im Tierkörper Acetoin gebildet werden kann, sei es durch Fermente tierischer Zellen, sei es bakteriell, drängt sich die Frage nach der biologischen Bedeutung des Acetoin bzw. der Acyloine auf. In dieser Hinsicht ist bisher erst wenig bekannt geworden. W. W. Westerfeld und R. L. Berg⁹ haben die Toxizität untersucht und festgestellt, daß 2 g Acetoin subcutan in ungefähr 6 Stunden bei Ratten von 150 g Gewicht tödlich wirken. Nach anfänglicher Unruhe fielen die Tiere auf die Seite und zeigten spastische Paralyse der Extremitäten. Die Atembewegungen wurden unregelmäßig, krampfhaft und hörten schließlich auf, wogegen das Herz noch etwa 1 Minute weiter schlug. Bei intraperitonealer Injektion entwickelten sich die Symptome sehr rasch und der Tod trat innerhalb von 10 Minuten ein. Nach subcutaner oder intraperitonealer Verabreichung von 1 g Acetoin zeigte sich nur eine kurze Unregelmäßigkeit der Atmung und die Tiere erholten sich wieder. 0,5 g Acetoinsubcutan führten nur zu den ersten paralytischen Symptomen, 0,25 g subcutan zeigten keinen deutlichen Effekt.

Auf die von Westerfeld und Berg hinsichtlich des Acetoinstoffwechsels gemachten Angaben ist weiter unten einzugehen.

Interessant ist die Feststellung von E. A. Doisy jr. und W. W. Westerfeld¹⁰, daß Acetoin ebenso wie 2,3 Dimethylglykol bei biologischen Acetylierungsprozessen mitzuwirken vermag.

Uns erschien eine nähere Untersuchung der Wirkung des Acetoin am ganzen Tier und besonders an isolierten Organen wünschenswert. Wir prüften in der vorliegenden Arbeit die Toxizität des Acetoin an Paramäcien, an der weißen Maus und am Kaninchen, ferner die Wirkung auf die Dünndarmmuskulatur des Meerschweinchens und auf das isolierte Froschherz, sowie die Beeinflussung von Blutdruck und Atmung beim Kaninchen. Dabei haben wir gleichzeitig einige Stoffe am ganzen Tier vergleichsweise mit geprüft, die in einem gewissen Zusammenhang mit dem Acetoin stehen (Formeln s. Tab. 1)*.

Diese Zusammenhänge sind verschiedener Art. Das Diacetyl beispielsweise interessiert als mögliches Stoffwechselprodukt des Acetoin, aus dem es durch Dehydrierung gebildet werden kann. Acetaldehyd haben wir vergleichsweise geprüft, weil es im tierischen Gewebe in Acetoin überzugehen vermag, wie Green und Mitarbeiter (l. c.) besonders für Herzmuskel angeben und wir (unveröffentlichte Versuche von W. Dirscherl und Ingrid Bergmeyer-Schauerte) bestätigen können (ob es sich dabei um eine echte Car-

* Für frdl. Beratung in pharmakol. Fragen sind wir Herrn Prof. H. F. Zipf, Bonn, sehr zu Dank verpflichtet.

boligase-Wirkung handelt, ist hier unwichtig). Ferner muß an die Möglichkeit gedacht werden, daß eine ev. existierende Carboligase im Tierkörper Acetoin in 2 Moleküle Acetaldehyd zerlegen könnte. Paraldehyd war von einem gewissen Interesse als Trimeres des Acetaldehyds, während das Acetoin rein formal ein Dimeres des Acetaldehyds darstellt, allerdings nicht im strengen Sinn. Die vergleichende Untersuchung des Acetons erfolgte, weil die Acetoinwirkungen viel Ähnlichkeit mit denen des Acetons aufweisen. Dann wurden auch einige Homologe des Acetoin untersucht, um den Einfluß der Kohlenwasserstoffreste auf die Wirksamkeit der α -Oxyketone zu prüfen. Und schließlich haben wir auch das Acetylcholin in den Kreis unserer Betrachtungen gezogen, weil wir daran dachten, daß Acetoin möglicherweise bei der Acetylierung des Cholins zum Acetylcholin mitwirken könne und vielleicht gerade darin seine biologische Bedeutung liege. Wir nehmen vorweg, daß sich diese Hypothese nicht bestätigt hat.

Anhangsweise haben wir noch einige Versuche über die Verweildauer des Acetoin im Blut und seine Ausscheidung angestellt und den Acetoingehalt im Blut bei Kaninchen und Menschen in einigen Fällen ermittelt.

Versuchsergebnisse

Toxizität von Acetoin, Acetaldehyd, Acetylcholin und Essigsäure bei Paramäcium caudatum

Die Paramäcien wurden durch Abschleudern eines eingengten Heuaufgusses gewonnen. Die verschiedenen Aufschwemmungen wurden mit Hilfe einer Leukocytenpipette hergestellt und in der Thoma-Zeiß'schen Zählkammer beobachtet (10 Min.). Es wurden nur Paramäcien desselben Aufgusses verwendet.

Die tödliche Konzentration war bei Acetoin 0,5 m, ebenso bei den vergleichsweise mit untersuchten Substanzen Acetaldehyd und Acetylcholin, während Essigsäure bereits in $\frac{1}{2000}$ m-Lösung letal wirkte.

Toxizitätsversuche an der weißen Maus (vgl. Tab. 1).

Die Tiere erhielten Hafer-Wasser-Kost und wurden bei 21—22° gehalten, Gewicht 15—20 g. Die Stoffe wurden in Wasser bzw. Olivenöl intraperitoneal verabreicht.

Für die Prüfung des Acetoin wurden 120, für die der Vergleichssubstanzen je 35 Mäuse verwendet. Die minimalen und maximalen Letaldosen sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Acetoin. Es wurde ausschließlich dimeres Acetoin* verwendet, das in wässriger Lösung wieder in das Monomere übergeht¹¹.

Bei geringen Dosen Acetoin nach zunehmenden Gleichgewichtsstörungen (Torkeln) innerhalb 2 Min. Benommenheit; nach 20—30 mg/10 g blieben die Tiere während 1—5 Stunden stark benommen sitzen oder liegen, bei 40 mg wurde Rückenlage ertragen und in 10—20 Min. die Atmung verlangsamt; mit steigender Dosis (ab 60 mg/10 g) Schnappatmung, nach zunehmender

* Der Nederlandsche Gist en Spiritusfabriek in Delft sind wir für die lebenswürdige Überlassung von größeren Gaben Acetoin sehr zu Dank verpflichtet.

Verlangsamung und Verflachung der Atmung Tod durch Atemstillstand ohne agonale Erregung. Klonische und tonische Krämpfe wurden, auch bei letalen Dosen, nicht beobachtet. Bemerkenswert ist der Geruch der Ausatemungsluft nach Acetoin. Bei 90 mg/10 g kam es zum Erlöschen sämtlicher Reflexe.

*Aceton*¹²: Schwach narkotische Wirkung (höchstens 2 Stunden), keine Krämpfe. Tod durch Atemlähmung.

Benzoin: Bei niedrigen Dosen leichte Benommenheit und Verlangsamung der Atmung, bei höheren Dosen nach einigen Minuten Schnappatmung, Tod durch Atemlähmung (innerhalb 2—4 Stunden).

Butyroin: Bei niedrigen Dosen bis zu 2 Stunden narkotische Wirkung, verbunden mit Reflexlosigkeit. Bei tödlicher Dosis sofort Schnappatmung, innerhalb weniger Minuten Tod durch Atemlähmung (ohne Krämpfe).

Phenyl-acetyl-carbinol: Bei geringen Dosen Narkose (bis zu 1 Std.) mit Reflexlosigkeit. Anfänglich kurze Schnappatmung, dann zunehmende Atemlähmung, Tod ohne Krämpfe.

*Paraldehyd*¹³: Nach etwa 1 Minute narkotische Wirkung bis zu 20 Stunden, ohne Erlöschen der Reflexe. Tod durch Atemlähmung ohne Krämpfe.

*Acetaldehyd**¹⁴: Atmung anfangs etwas vertieft, innerhalb 1—2 Minuten stoßartig, beschleunigt, nach torkelnden Bewegungen Benommenheit (narkotische Wirkung bis zu 24 Stunden). Bei höheren Dosen Schnappatmung. Präagonal bei 80% der Tiere klonische Krämpfe, meist nur der hinteren Extremitäten. Exitus durch Atemlähmung.

Tabelle 1

Letaldosen von Acetoin und einigen Vergleichssubstanzen

Substanz	Formel	minim. maxim. Letaldosis (mg je 10 g Maus) i. p.	
Acetoin	$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_3$	70	120
Aceton	$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$	60	90
Benzoin	$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$	30	70
Butyroin	$\text{C}_3\text{H}_7 \cdot \text{CO} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{C}_3\text{H}_7$	15	20
Phenyl-acetyl-carbinol	$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$	10	20
Paraldehyd	$(\text{CH}_3 \cdot \text{CHO})_3$	11	20
Acetaldehyd	$\text{CH}_3 - \text{CHO}$	3	8
Diacetyl	$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$	7	9
Acetylcholin	$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_4 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3\text{OH}$	1,5	2 **

* Die Durchführung dieser Versuche verdanken wir Herrn Dr. Josten.

** Letale Dosis an der Maus subcutan 1—3 mg/10 g, intravenös 0,3 mg/10 g (J. H. Gaddum, Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe, Leipzig 1936).

Diacetyl: Bei niedrigen Dosen nach anfänglicher Unruhe innerhalb 1—2 Minuten starke Benommenheit (ohne Seitenlage). Bei letalen Dosen innerhalb weniger Minuten Schnappatmung und Rückenlage möglich. Nach spätestens 10 Minuten Tod unter klonischen Krämpfen.

*Acetylcholin*¹⁵: Sofort starke Dyspnoe, Speichelfluß und reichliche Tränensekretion. Nach tonisch-klonischen Krämpfen Exitus unter Schnappatmung.

Wechselwirkung zwischen Acetoin und Cardiazol

Um die zentral angreifende narkotische Wirkung des Acetoin zu charakterisieren, wurden Weckversuche mit Cardiazol durchgeführt. Alle mit der Seitenlagendosis Acetoin vorbehandelten Mäuse reagierten positiv auf Cardiazol (Rückkehr zur Bauchlage, Reaktion auf schwache Reize), wie Tabelle 2 im einzelnen zeigt.

Tabelle 2

**Weckwirkung von Cardiazol nach Vorbehandlung mit 40 mg Acetoin
(Seitenlagendosis) an der weißen Maus**

Zahl der Tiere	Zeitpunkt der Cardiazolgabe (0,5 mg/10 g, intraperitoneal)	Anzahl der Tiere mit Weckwirkung
6	nach 15 Minuten	6
8	nach 30 Minuten	8
8	nach 60 Minuten	8
7	nach 180 Minuten	7

Umgekehrt wurde durch Vorbehandlung mit 40 mg Acetoin/10 g (Seitenlagendosis) 30 Minuten vor der Injektion von Cardiazol dessen toxische Wirkung abgeschwächt: Die Cardiazolkrämpfe waren deutlich kürzer und schwächer und etwa $\frac{3}{4}$ der Tiere blieben am Leben (Einzelheiten siehe Tabelle 3).

Tabelle 3

Einfluß der Vorbehandlung mit Acetoin auf die maximale letale Dosis von Cardiazol (1,5 mg/10 g Maus)

Anzahl der Tiere	Acetoinosis (mg/10 g)	Cardiazolkrämpfe	Zahl der überlebenden Tiere	Zahl der toten Tiere
15	0	+++	0	15
12	10	++	1	11
14	40	+	11	2
16	50	(+)	14	3

Wirkungsbild des Acetoin am Kaninchen

Mit Rücksicht auf die verfügbare Menge Acetoin wurde auf die Bestimmung der Letaldosen verzichtet.

Nach Dosen von 1,0, 2,0, 4,0, 6,0 g/kg (an je 2 Tieren) i. v. wurde Somnolenz ohne Narkose und ohne Atmungsverlangsamung festgestellt. 8,0 g/kg (2 Tiere) führte zu Somnolenz und Atmungsverlangsamung. 12,0 g/kg i. v. führten nach kurzem Excitationsstadium zur Narkose mit verlangsamter dyspnoischer Atmung. Nach 10 Minuten vorübergehende Schnappatmung, Reflexlosigkeit und Nystagmus. Rückenlage wird 4 Stunden ertragen. Nach 16,0 und 20,0 g/kg gleiche Wirkung.



Abb. 1. Wirkung von Acetoin auf Blutdruck und Atmung. Hg-Manometer. Kaninchen, ♂ 3,3 kg. Urethannarkose. Nach vorheriger Gabe von insgesamt 1,5 g Acetoin/kg i. v. bei ↑ 3 intravenöse Injektion von 2 g/kg.

Wirkung des Acetoin auf Blutdruck und Atmung beim Kaninchen

Nach intravenöser Gabe von 500 mg Acetoin/kg wurde kein Einfluß auf Blutdruck und Atmung festgestellt. Bei weiterer Zufuhr von 1,0 g/kg kommt es zu kurzdauernder Zunahme der Atmungsfrequenz ohne Blutdruckänderung. Zusätzliche Injektion von 2 g/kg verursacht anfänglich Zunahme der Frequenz und Tiefe der Atmung, dann Verlangsamung und Schnappatmung, die nach wenigen Minuten über ein Stadium der beschleunigten Atmung zur Norm zurückkehrt. Die geringfügige Blutdrucksteigerung wird während der Schnappatmung durch eine kurzdauernde Blutdrucksenkung unterbrochen. In der Abb. 1 sind die Wirkungen der 3. Injektion registriert.

Wirkung des Acetoin am isolierten Dünndarm des Meerschweinchens

Ergebnis von 12 Versuchen: In Konzentrationen bis zu $1/50$ m war Acetoin wirkungslos. $1/40$ m-Acetoin: in einigen Fällen geringfügige Zunahme der Peristaltik. $1/20$ m-Acetoin: eine bis zu 2 Minuten währende Tonuszunahme geringen Grades (s. Abb. 2). Vergleichsweise wurde eine deutliche Zunahme von Tonus und Peristaltik mit einer 10 000 fach schwächeren Lösung von Acetylcholin erzielt (Abb. 2).

Vergleichsversuche mit $m/20$ -Acetaldehyd führten zu geringfügiger Erschlaffung.

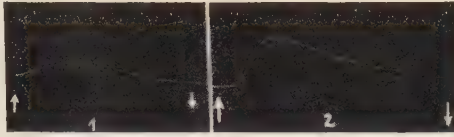


Abb. 2. Wirkung von Acetoin und Acetylcholin am isolierten Meerschweinchendarm. Bei \uparrow Zugabe von $1/20$ m-Acetoin (1) bzw. von 10^{-5} m - Acetylcholin (2). Bei \downarrow Ausspülen mit Tyrodelösung.

Wirkung des Acetoin's am isolierten Straub'schen Froschherzen

Wirkungen treten erst bei Konzentrationen von $1/10$ molar auf; dabei steht der Einfluß auf das Reizbildungs- und Reizleitungssystem im Vordergrund. Versuche am atropinisierten Herzen zeigten, daß Acetoin im Gegensatz zu Acetylcholin und Cholin nicht über den Vagus, sondern intracardial wirkt. Da ferner die acetylcholinartige Wirkung des Acetoin's bei Anwesenheit von Cholin und Eserin nicht verstärkt wird, findet es offenbar keine Verwendung zur Acetylierung von Cholin.

Bei niedrigen Konzentrationen von Acetoin tritt Sinusbradycardie auf, bei höheren Gruppenbildung infolge Ausfalls von Kammer- und Vorhofs-Kammer-Kontraktionen, schließlich Herzstillstand in Diastole. In einzelnen Fällen kam es zur Ausbildung eines partiellen oder totalen Blockes.

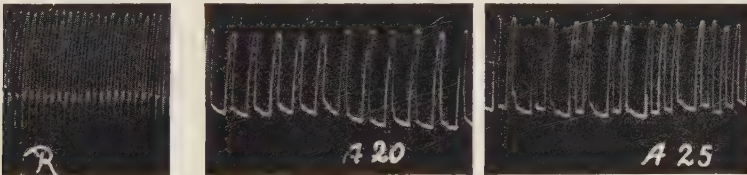


Abb. 3. Isoliertes Esculentenherz; Fühner-Kanüle. R: 1 ccm Ringerlösung. Wirkung von $m/10$ -Acetoin nach 20 Minuten (A 20) bzw. 25 Minuten (A 25).

Die einzelnen Versuchsergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Das Verhalten zugeführten Acetoin's im Organismus

Aus der Tatsache, daß Acetoin nur in verhältnismäßig großen Dosen gewisse Wirkungen zeigt, ist auf rasche Umwandlung im Stoffwechsel zu schließen.

a) Verweildauer des Acetoin's im Blut von Kaninchen

Wir haben zur Bestimmung des Acetoin's im Blut bei diesen Versuchen von der Tatsache Gebrauch gemacht, daß Acetoin ebenso wie Zucker reduziert und nach Dirscherl¹⁶ mittels der bekannten Methode von Hagedorn und Jensen quantitativ erfaßt werden kann. Dieser Nachweis ist zwar un-

spezifisch, man kann aber mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß erhöhte „Blutzucker“-Werte nach Injektion von Acetoin auf dieses bezogen werden können.

Nach intravenöser Injektion von Acetoin war eine Viertelstunde danach maximale Erhöhung der Reduktionswerte im Blut nachweisbar, bei 100 mg

Tabelle 4

Wirkung des Acetoins am Froschherzen

Nr. Acetoin-konzentration	Hubhöhen-abnahme	Frequenz-abnahme	Ausfall v. Vorhofkammerkontraktionen=Vorhofkammergruppen	Ausfall von Kammerkontraktionen	Partieller oder totaler Block	Stillstand des gesamten Herzens
1	—	+	—	—	—	—
2	+	+	—	+	+	—
3+ m/10	—	+	+	—	—	—
4+	—	—	—	—	—	—
5 ^c	+	+	—	—	—	—
6	+	+	—	—	—	—
1	—	+	+	+	+	—
2	+	+	—	+	+	+
3+ 1 m	—	+	+	—	—	+
3+	—	+	—	+	+	+
5 ^c	+	+	—	—	—	—
6 ^c	+	+	—	—	—	—

3+, 4+ am atropinisierten Herzen

5c, 6^c kombiniert mit Cholin in Eserinlösung

auf 130, bei 200 bzw. 500 mg auf 150 bzw. 157 mg % (als „Glucose“ berechnet¹). Nach etwa 2½ Stunden waren die Werte wieder zur Norm zurückgekehrt, wie aus Abb. 4 ersichtlich ist.

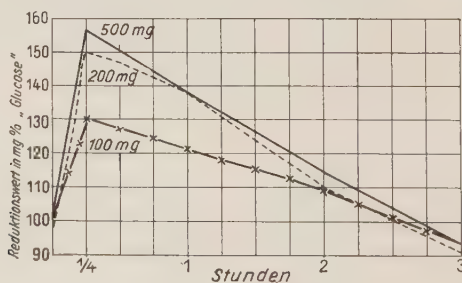


Abb. 4. Reduktionswerte im Blut von Kaninchen nach intravenöser Injektion von Acetoin.

Nach subcutaner Zufuhr von 100—500 mg Acetoin war im Blut keine Zunahme des Reduktionswertes feststellbar. Offenbar findet im Gewebe rasche Umwandlung des Acetoins statt.

Da Acetoin rasch aus der Blutbahn verschwindet, ist es verständlich, daß sich normalerweise nur Spuren davon im Blut befinden. Wir fanden nach der Methode von *Westerfeld*¹⁷ im Nüchternblut von 3 gesunden Männern 0,160, 0,100 und 0,120 mg ‰, eine Stunde nach Nahrungsaufnahme bei 2 Personen 0,640 und 0,260 mg ‰.

b) Ausscheidung zugeführten Acetoin im menschlichen Harn

Im Selbstversuch (W.) wurden 0,5 bzw. 1,0 g Acetoin oral eingenommen und der Harn $\frac{1}{2}$ —6 Stunden nach der Verabreichung fraktioniert aufgefangen. Die Harnfraktionen wurden für sich destilliert und in je 20 ccm Destillat das Acetoin nach *Eggleton* und *Elsden*¹⁸ colorimetrisch bestimmt.

Die Ausscheidung begann nach etwa einer halben Stunde und war nach 6 Stunden beendet. Dabei erschienen nur 0,3 ‰ der verabreichten Acetoinmenge im Harn wieder. Harnmenge und p_H blieben unverändert.

Der Versuch mit 1 g Acetoin ist in Tab. 5 wiedergegeben.

Tabelle 5

Ausscheidung von Acetoin (1 g oral) beim Menschen

Fraktion	Zeit nach d. Einnahme in Stunden	Harnmenge in ccm	p_H -Wert	Acetoin- gehalt in γ/ccm
1	$\frac{1}{4}$	125	6,0	—
2	$\frac{1}{2}$	150	6,2	2,5
3	1	280	6,0	5,7
4	$2\frac{1}{2}$	400	6,3	1,8
5	$4\frac{1}{2}$	230	6,2	0,3
6	6	75	6,0	—

Gesamtmenge (Fraktionen 2—5) = 2760 γ Acetoin.

Diskussion der Ergebnisse

An *Paramäcium caudatum* wirkt Acetoin toxisch; die tödliche Konzentration ist, wie bei Acetaldehyd und Acetylcholin 0,5 m, während Essigsäure bereits in m/2000-Lösung letal wirkt. Nach diesem Ergebnis wäre es möglich, daß die Giftwirkung von Acetoin und Acetaldehyd auf der Bildung von Essigsäure durch Dehydrierung beruht, vielleicht auch die des Acetylcholins, aus dem Essigsäure abgespalten werden könnte. Beim Acetaldehyd hat *J. V. Supniewski*¹⁹ die tödliche Konzentration mit 1 : 800 (etwa m/32) angegeben. Möglicherweise hat sein Präparat etwas Essigsäure enthalten bzw. während der Versuchsdauer gebildet.

An der weißen Maus ruft Acetoin vor allem eine langdauernde narkotische Wirkung (bis zu 50 Stunden Schlafdauer) und Lähmung der Atmung hervor; der Tod erfolgt durch Atemstillstand ohne Krämpfe. Erst bei sehr hohen Dosen erlöschen sämtliche Reflexe.

Westerfeld und Berg²⁰ haben, wie oben erwähnt, an Ratten ebenfalls Tod durch Atemstillstand festgestellt, ferner spastische Paralyse der Extremitäten, die wir an der Maus nicht beobachtet haben. 0,5 mg Cardiazol/10 g zeigt an den mit der Seitenlagendosis (40 mg) behandelten Versuchstieren deutliche Weckwirkung. Umgekehrt ist diese Dosis Acetoin in der Lage, die Krampfwirkung der letalen Dosis Cardiazol (1,5 mg/10 g) stark abzuschwächen und $\frac{3}{4}$ der Tiere am Leben zu erhalten. Die mit anderen Schlafmitteln, wie Luminal, Veronal, Phanodorm, Paraldehyd u. a. erreichbare Verhütung der Cardiazolkrämpfe läßt sich mit Acetoin (bis zu 50 mg) nicht erzielen.

Vergleicht man mit den gleichzeitig untersuchten Stoffen (Tab. 1), so zeigt das Acetoin etwas schwächere Wirkung als das Aceton. Paraldehyd, Acetaldehyd und Diacetyl sind wesentlich stärker wirksam. Danach wäre es nicht ausgeschlossen, daß Acetoin erst nach Spaltung in Acetaldehyd oder Dehydrierung zu Diacetyl wirkt. Allerdings treten nach Acetoin keine agonalen Krämpfe wie bei Acetaldehyd und Diacetyl auf; das könnte aber von der Bildungsgeschwindigkeit und damit der Konzentration dieser evtl. auftretenden Stoffe abhängen.

Auch die untersuchten Homologen des Acetoins zeigen an der Maus narkotische und atemlähmende Wirkung; das aromatische Benzoin wirkt am schwächsten narkotisch, seine letale Dosis ist etwa halb so groß wie die des Acetoins. Die beiden anderen Homologen sind stärker toxisch als Benzoin und bewirken Narkose mit Reflexlosigkeit. Von den 4 untersuchten Acyloinen ist das rein aliphatische Acetoin am schwächsten wirksam; vermutlich wird es im Organismus leichter und rascher als seine Homologen abgebaut.

Auch am Kaninchen zeigt Acetoin erst in großen Dosen (8 g/kg i. v.) narkotische und atemlähmende Wirkung.

Am isolierten Froschherzen erzeugt Acetoin in m/10-Lösung (1 : 100) zuerst Sinusbradycardie und geringe Abnahme der Hubhöhe, später auch Reizleitungsstörungen. Es handelt sich offenbar um eine intracardiale Wirkung auf das Reizbildungs- und Reizleitungssystem. Dafür spricht das Auftreten der gleichen Wirkung am atropinisierten Herzen. In manchen Fällen kam es zum partiellen oder totalen Herzblock. Durchspülung mit 1 m-Acetoinlösung führt zu Herzstillstand in Diastole.

Für die Hypothese, daß Acetoin für die Acetylierung von Cholin von Bedeutung sein könnte, haben sich keine Anhaltspunkte ergeben. Dagegen sprechen die Verschiedenheit der Wirkungsbilder, ferner die Tatsachen, daß Acetoin auch am atropinisierten Herzen wirkt und seine acetylcholinartige Wirkung am Froschherzen bei Anwesenheit von Cholin und Eserin nicht verstärkt wird.

Auch die Versuche am isolierten Dünndarm des Meerschweinchens sprechen nicht für eine Beteiligung des Acetoins an der Acetylcholinbildung. Zwar bewirkt Acetoin eine leichte Zunahme des Tonus und der Peristaltik, aber schwächer als die 10 000 fach geringere Konzentration des Acetylcholins.

Atmung und Blutdruck des Kaninchens werden erst bei größerer Dosis (3,5 g/kg) geringfügig beeinflusst.

In einigen orientierenden Versuchen haben wir den Acetoingehalt des Blutes ermittelt. Er betrug bei Kaninchen 0,08, Rindern 0,07, Männern 0,13 (Nüchternwert) bzw. 0,45 mg ‰ (1 Stunde nach Nahrungsaufnahme). Nach subcutaner Injektion von 100—500 mg Acetoin war im Blut von Kaninchen keine Zunahme des Reduktionswertes festzustellen. Nach intravenöser Zufuhr derselben Mengen war die Konzentration der reduzierenden Substanzen im Blut nur vorübergehend vermehrt, nach etwa 2 Stunden war der Normalwert wieder erreicht. Da man die Erhöhung des Reduktionswertes mit großer Wahrscheinlichkeit auf Acetoin beziehen kann, bedeutet das, daß zugeführtes Acetoin sehr rasch aus der Blutbahn verschwindet. Es wird im Organismus rasch umgewandelt. Das geht auch aus der Untersuchung der Harnausscheidung hervor. Verabreichtes Acetoin findet sich im Harn von Kaninchen (*C. Neuberg* und *A. Gottschalk*²¹), Menschen (unsere Versuche) und Hunden (*Westerfeld* und *Berg*) kaum wieder. Die letzt-erwähnten Autoren haben aber 5—25 ‰ der zugeführten Menge im Harn als 2,3-Dimethylglykol nachweisen können. Mindestens ein Teil des Acetoin ist also im Organismus reduziert worden. In diesem Zusammenhang ist auch die Feststellung von *L. A. Greenberg*²² von Interesse, daß Acetoin bei Ratten dieselben Symptome wie Alkohol hervorruft und etwa 25 ‰ toxischer als dieser wirkt.

Die beschriebenen Wirkungen des Acetoin sind pharmakologischer Art, sie sind erst bei hohen Dosen zu erzielen, wenn der Organismus mit Acetoin überschwemmt wird und sich seiner nicht rasch genug entledigen kann. Die biologische Bedeutung des Acetoin (und seiner Homologen) ist wahrscheinlich nicht in einer besonderen, noch unbekannten Wirkung, sondern auf dem Gebiet des Stoffwechsels zu suchen. Hier ist seine Beteiligung an Acetylierungsvorgängen (*Doisy jr.* und *Westerfeld*) zu bedenken, aber auch seine Bildung aus Brenztraubensäure im Herzmuskel (*Green*) und durch Darmbakterien, wie *Aerobacter aerogenes* (*Silverman* und *Werkman*), wobei ausschließlich Acetoin und Kohlensäure entstehen. Acetoin ist also Zwischenprodukt auf einem der verschiedenen Abbauwege der Brenztraubensäure, die im Kohlehydratstoffwechsel eine zentrale Rolle spielt. Es wird von Interesse sein, die Umwandlungen des Acetoin im Tierkörper weiter zu studieren.

Zusammenfassung

Die Toxizität des Acetoin und einiger damit in Zusammenhang stehender Stoffe wurde an Paramäcien und besonders Mäusen ermittelt. Die narкотische und atemlähmende Wirkung des Acetoin, das etwas weniger giftig als Aceton ist, findet sich bei seinen stärker toxischen Homologen Benzoin, Butyrolin und Phenyl-acetyl-carbinol wieder. Diacetyl und Acetaldehyd sind wesentlich toxischer als Acetoin.

Die narkotische Wirkung des Acetoin's an der Maus wird durch Cardiazol aufgehoben, umgekehrt schwächt Vorbehandlung mit Acetoin die toxische Wirkung des Cardiazols ab.

Am Kaninchen wirkt Acetoin ähnlich wie bei der Maus. Nach anfänglicher Zunahme der Atmungsfrequenz und -tiefe tritt vorübergehend Verlangsamung und Schnappatmung mit folgender Rückkehr zur Norm ein. Der Blutdruck wird leicht erhöht, während der Schnappatmung etwas erniedrigt.

Am Froschherzen wirkt Acetoin intracardial auf das Reizbildungs- und Reizleitungs-System ein. Die Wirkung tritt auch am atropinisierten Herzen auf und wird durch Zusatz von Cholin und Eserin nicht verstärkt, so daß eine Mitwirkung des Acetoin's bei der Bildung von Acetylcholin nicht nachweisbar ist.

Am isolierten Dünndarm des Meerschweinchens bewirkt Acetoin in m/20-Lösung geringfügige Zunahme von Tonus und Peristaltik, während Acetylcholin in 10 000 fach geringerer Konzentration wesentlich stärker wirkt.

Anhangsweise wurden die Verweildauer zugeführten Acetoin's im Blut von Kaninchen untersucht, sowie einige Angaben über den Gehalt von Tier- und Menschenblut und die Ausscheidung im Harn beim Menschen gemacht. Acetoin verschwindet nach intravenöser Zufuhr rasch aus dem Blut und wird im Harn kaum wiedergefunden, also im Organismus rasch umgewandelt.

Die biologische Bedeutung des Acetoin's wird diskutiert. Sie ist wahrscheinlich auf dem Gebiet des Stoffwechsels zu suchen; Acetoin ist eines der Abbauprodukte der Brenztraubensäure.

Literatur

- 1 9. Mitt.: Dirscherl, W. u. H. Nahm, Hoppe-Seylers Z. **264**, 41 (1940) — 2 Zusammenfassung: Abderhaldens Hdb. d. biol. Arbeitsmethoden, Abt. **IV**, Teil I, 625—644 (1927) — 3 Ammon, R. und W. Dirscherl, Fermente, Hormone, Vitamine, 2. Aufl., Leipzig, Thieme, 1948, 260 — s. a. Langenbeck, W., Die organischen Katalysatoren, 2. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer-Verlag, 1949, 92 — 4 Schmalfuß, H., Hoppe-Seylers Z. **188**, 279 (1930) — Schmalfuß, H. und H. Schaake, ebda. **200**, 169 (1931) — Lemoigne, M. und P. Monguillon, C. r. **191**, 80 (1930) — 5 Gorr, G., Biochem. Z. **254**, 12 (1932) — 6 Tankó, B., L. Munk und I. Abonyi, Hoppe-Seylers Z. **264**, 91 (1940) — 7 J. Biol. Chem. (Am.) **145**, 69 (1942) — 8 ebda. **138**, 35 (1941) — 9 ebda. **148**, 523 (1943) — 10 ebda. **149**, 229 (1943) — 11 Literatur über das dimere Acetoin s. Dirscherl, W. u. A. Schöllig, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 418 (1938) — 12 Wirkung am Hund vgl. Lehmann-Flury, Toxikologie und Hygiene der techn. Lösungsmittel, Berlin, Springer, 1938, 183 — 13 Wirkung an Hund und Kaninchen vgl. Heffter, A., Hdb. der exper. Pharmakologie, 1923, 433 — 14 vgl. Oswald, A. Chem. Konstitution und pharmakol. Wirkung, Berlin, 1924, 87 — Supniewski, J. V., J. Pharmacol. and Exp. Therap. **30**, 429 (1927) — 15 vgl. Gaddum, J. H., Gefäß-erweiternde Stoffe der Gewebe, Leipzig, Thieme, 1936 — 16 Hoppe-Seylers Z. **188**, 237 (1930) — 17 J. Biol. Chem. **161**, 495 (1945) — 18 Biochem. J. **37** 526 (1943) — 19 J. Pharmacol. and Exp. Therap. **30**, 429 (1927) — 20 J. Biol. Chem. (Am.) **148**, 523 (1943) — 21 Biochem. Z. **162**, 484 (1925) — 22 J. Pharmacol **77**, 194 (1943), Zit. nach Ann. Rev. Biochem. **14**, 633 (1945)

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

Ein Harnblasen-Tonometer für den Gebrauch am Menschen

Von Richard Wagner

Mit 9 Abbildungen und 2 Tabellen

Eingegangen am 3. Januar 1950

Zum Verständnis der Funktion eines flüssigkeitsgefüllten Hohlorgans ist es wesentlich, die Beziehungen zwischen der Größe der Füllung und der Größe des Druckes im Organ kennen zu lernen. Haben doch z. B. die am Herzen in solcher Richtung durchgeführten klassischen Untersuchungen von O. Frank für die „Dynamik des Herzmuskels“ entscheidende Kenntnisse gebracht. Da bei der Harnblase die Wandspannung im Wesentlichen durch glatte Muskelfasern aufrecht erhalten wird, wobei zwischen Wandspannung und Blasen-Binnendruck eine relativ einfache physikalische Beziehung besteht, läßt sich durch gleichzeitige Druck- und Volummessung die Beziehung zwischen Kraft und Länge der Wandmuskelfasern in Erfahrung bringen. Wohl kaum sonst ist beim Warmblüter und Menschen ein in sich geschlossenes Hohlorgan mit glatter Wandmuskulatur so leicht ohne operative Methode zugänglich wie die Harnblase. Da sie weiterhin in gefülltem Zustand der Kugelform nahekommt, so besteht in jener Annäherung als dies zutrifft, zwischen Druck und Wandspannung die einfache Beziehung $p = \frac{2}{r} S$, wobei

p der Druck, S die Wandspannung und r der aus dem Volumen ableitbare Radius ist. Außer den muskelphysiologischen Fragestellungen, die sich so ergeben, bringen aber auch die besonderen Innervierungs-Verhältnisse der Harnblase Probleme mit sich, die in mancher Hinsicht einer Lösung näher gebracht werden können, sofern sich die Abhängigkeit des Binnendruckes von der Füllung exakt darstellen läßt. Auch die klinisch wichtigen Abweichungen vom normalen Verhalten dieses Organs bei Füllung und Entleerung, sowie sein Verhalten gegenüber pharmakologisch wirksamen Substanzen legen es nahe, eine Methode auszubauen, um den Innendruck der Harnblase als Funktion ihrer Füllung in einfacher Weise *direkt* aufschreiben zu können.

Die Blasendruckmessung (Cystometrie) beim Menschen ist eine für klinische Zwecke schon lange gebrauchte Methode. Die ersten derartigen Messungen stammen von P. Dubois¹, Genouville², O. Schwarz³. Bei letzterem, der um dieses Verfahren

besondere Verdienste und eine klassische Darstellung der Funktion der Harnblase gegeben hat, kann die ältere Literatur nachgesehen werden. Späterhin hat *H. Heusser*⁴ sich mit der Manometrie der Harnblase eingehend befaßt und die Technik solcher Messungen ausführlich beschrieben. Da die umfangreiche Literatur, die sich hauptsächlich in urologischen Zeitschriften findet, im einzelnen hier nicht gebracht werden kann, wird für das Schrifttum der Blasendruckmessung bis zum Jahre 1938 auf diese Arbeit von *Heusser* besonders verwiesen. Jüngere Untersuchungen, insbesondere über die „Konstanz cystometrischer Befunde“ stammen von *O. Povlsen*⁵. Dieser Autor hat ein für die Klinik besonders angepaßtes Verfahren der Blasen-Manometrie ausgearbeitet. In wenigen Jahren wurden über 20 Verfahren der Harnblasen-Manometrie angegeben. Zahlreiche diesbezügliche Arbeiten stammen von amerikanischen Autoren, die Tradition und Entwicklung dieser Verfahren in früheren europäischen Arbeiten oft nur wenig berücksichtigen und in vielem eine Wiederholung früherer Arbeiten bringen.

Das hier zu beschreibende Verfahren hat ebenso wie die früher in Anwendung gebrachten zur Voraussetzung, daß durch einen Katheter, der in üblicher Weise durch die Urethra in die Harnblase eingeführt wird, Flüss-

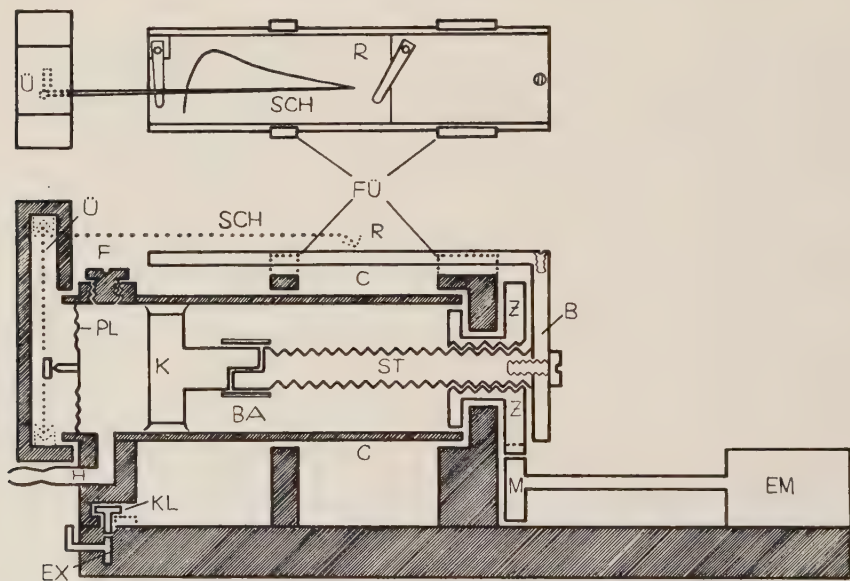


Abb. 1. Schematische Darstellung der Anordnung im Längsschnitt (unten). Aufsicht auf die Registrierfläche (oben).
(Ausführliche Beschreibung dieser und aller folgenden Abbildungen im Text.)

sigkeit in die Blase hineingetrieben wird. Die Füllung geschieht hierbei mit einstellbarer Geschwindigkeit. Für jeden Füllungszustand, der so erreicht wird, kommt gleichzeitig der dieser Füllung entsprechende Flüssigkeitsdruck zur Aufschrift. Die Aufschrift von Volumen und Druck geschieht kontinuierlich fortlaufend. Auf ein und derselben Registrierfläche wird das eingefüllte Volumen (V) als Abszisse und der diesem Volumen zugehörige Druck (P) als Ordinate geschrieben. So erfolgt eine direkte Aufschrift von dP/dV , also der Druckänderung mit der Änderung der Füllung. Es ist dies jene

Größe, auf die es im Zusammenhang mit den oben skizzierten Fragestellungen besonders ankommt.

Im Einzelnen ist die Versuchsordnung folgende, wie Fig. 1 in schematischer Darstellung in einem Längsschnitt zeigt.

In einen Zylinder aus Stahl oder Glas (C in Fig. 1) wird ein Kolben (K) hineingeschoben, wie solches in den üblichen Injektionsspritzen der Fall ist. Hierbei ist aber die Geschwindigkeit des Kolbenvorschubes veränderlich und auf eine bestimmte Größe einstellbar. Die Kolbenvorschiebung — in Fig. 1 von rechts nach links — geschieht von einem Motor aus über ein Schneckengetriebe und eine Zahnraduntersetzung. In die Kolbenstange (St) ist ein Schraubengewinde eingeschnitten und auf diesem läuft eine als Zahnrad (Z) ausgebildete Schraubenmutter. Da dieses Zahnrad durch eine Führung in seiner Drehebene festgehalten wird, muß bei seiner Umdrehung die Kolbenstange samt dem Kolben parallel der Zylinderachse verschoben werden. Die Umdrehung des Schraubenmutter-Zahnrades (Z) wird von einem kleinen Zahnrad (M) aus bewirkt, das über das Schneckengetriebe untersetzt in bekannter Weise vom Elektromotor (EM) angetrieben wird. Die Übertragung vom Motor auf das Zahnrad (M) mittels Schneckenantrieb ist in Fig. 1 nicht dargestellt. Die Geschwindigkeit des Kolbenvorschubes ist durch einen in den Stromkreis des Elektromotors eingeschalteten Widerstand veränderlich. Gleichzeitig mit dem Kolben wird die Registrierfläche (R) in Richtung der Zylinderlängsachse verschoben. Durch einen Bügel (B), der mit dem Ende der Kolbenstange fest verbunden ist, überträgt sich die Kolbenbewegung auf die Registrierfläche (R), die in einer Schwalbenschwanzführung (Fü) läuft. Da die Registrierfläche hierdurch nicht in ihrer Ebene gedreht werden kann, kann auch der Bügel und die mit diesem fest verbundene Kolbenstange nicht gedreht werden und bei Drehung des Schraubenmutterzahnrades (Z) kann sich Kolben, Kolbenstange und Registrierfläche nur in der Zylinderachse verschieben. 1 cm Abszissenlänge auf der Registrierfläche entspricht einer Volumsänderung von 50 cm^3 im Zylinder. Je nach der Dimensionierung des verwendeten Zylinders lassen sich, wo solches gewünscht wird, auch andere Größenverhältnisse für eine Volumsaufschrift erzielen.*

Das vordere Ende des Zylinders ist durch eine elastische Platte (Pl) verschlossen, die als Manometer-Membran funktioniert. Es ist hier keine ebene Metall-Platte verwendet, sondern eine in konzentrischen Ringen gewellte Platte, ähnlich wie solche in den bekannten Kapseln der Aneroidbarometer zur Anwendung kommen. Durch Pressen zwischen Matrizen läßt sich die Wellung des Membranbleches in bekannter Weise erzielen. Die Wellung der Manometer-Platte hat hier — ebenso wie bei anderen ähnlichen Gelegenheiten der Druckmessung — den Vorteil, daß die bei Durchbiegung der Platte auftretende Empfindlichkeitsabnahme in engeren Grenzen gehalten

* Der Kolbenvorschub durch einen Motor läßt sich selbstverständlich auch noch auf verschiedene andere Weise erzielen, als mit dem hier beschriebenen Übertragungsmechanismus, so daß dieser nichts Grundsätzliches für dieses Verfahren der Blasetonometrie darstellt.

wird. Die Ausschläge des Manometers in verschiedenen Bereichen des absoluten Druckes sind hierdurch bei gleichem Druckzuwachs angenähert gleich groß, jedenfalls nimmt bei derart gewellten Manometer-Platten die Empfindlichkeit nicht in derart großem Ausmaß ab, wie dies bei der Verwendung ungewellter, ebener Platten, bei Platten-Manometern usw. der Fall ist. Größere Entstellungen von Kurven, die einer nachträglichen Korrektur bedürfen, werden hierdurch praktisch vermieden. Die Ausschläge der Membran-Mitte werden durch eine einfache Hebelübersetzung (\ddot{U}) auf einen Schreibhebel (Sch) übertragen, der auf der früher erwähnten Registrierfläche in Ordinatenrichtung den Druck aufzeichnet. Da die Abszisse das Volumen ($1\text{ cm} = 50\text{ cm}^3$), die Ordinate somit den Druck darstellt, kommt mit dieser Anordnung direkt die Änderung des Druckes mit dem Volumen als Kurve zur Aufschrift.

Unterhalb der Manometer-Platte, am Ende des Zylinders, führt (seitlich angebracht) eine Bohrung in ein Rohr von 4 mm lichter Weite (H), auf dessen Ende der Harnblasen-Katheter aufgesteckt und so die Verbindung zum Inneren der Harnblase hergestellt wird.

Bei langsamen Füllungsgeschwindigkeiten (wie sie für solche Versuche allein in Betracht kommen) und bei der lichten Weite und Länge der hier verwendeten Harnblasen-Katheter ist das Druckgefälle zwischen Zylinder und Harnblase so klein, daß es praktisch vernachlässigt werden kann, d. h. es gelten nur hydrostatische Gesichtspunkte, und hydrodynamische Bedingungen können außer Betracht bleiben. Bei einem Vorschub des Kolbens von 1 cm pro Minute werden in derselben Zeit 50 cm^3 Flüssigkeit in die Blase hineingeschoben. Diesem entspricht bei einem Katheter vom Lumen-Durchmesser 4 mm eine Strömungs-Geschwindigkeit im Katheter von $6,67 \frac{\text{cm}}{\text{sec}}$.

Die aus hydrodynamischen Ursachen auftretende Druckdifferenz zwischen dem Flüssigkeitsinhalt des Zylinders und der Harnblase kann bei dieser geringen Strömungsgeschwindigkeit praktisch vernachlässigt werden. Außerdem ist — sofern man die Füllungsgeschwindigkeit und Katheter-Dimensionen für verschiedene Versuche gleich groß hält — die kleine Differenz zwischen dem Blasenbinnendruck und dem registrierten Druck für alle Versuche konstant. So schreibt bei diesen langsamen Füllungsgeschwindigkeiten der Harnblase das Manometer in größter Annäherung den Harnblasen-Binnendruck auf, wie sich in späteren Versuchen noch zeigen wird.

Wenn durch Kontraktion der Harnblasen-Muskulatur während der Blasenfüllung Druckschwankungen im Blaseninneren zustande kommen, so übertragen sich diese entgegen der Richtung des Flüssigkeitsstromes während der Füllung auf den Zylinder-Inhalt und die Manometer-Platte.

Es ist nötig, sich ein Urteil zu bilden, wie weit solche Druckschwankungen aus dem Blaseninneren von dem Manometer noch richtig verzeichnet werden. Die Eigenfrequenz des Systems ist im Wesentlichen bedingt durch die elastischen Direktionskräfte der Manometerplatte und durch die wirksame Masse der Flüssigkeitssäule im Katheter-Rohr. In bekannter Weise wurden gedämpfte Eigenschwingungskurven des flüssigkeitsgefüllten Systems optisch

aufgenommen, und es hat sich hierbei ergeben: Die Eigenfrequenz des flüssigkeitsgefüllten Systems beträgt im Mittel der Ausmessung von 4 in bekannter Weise ausgelösten und registrierten Eigenschwingungskurven 0,479 Sekunden. D. h., eine Einzelschwingung dauert etwas über 2 Sekunden. Die Dämpfung lag nahe der Aperiodizität zwischen 0,90 und 0,95, also höher als dem optimalen Dämpfungsgrad von 0,75 entspricht. Man muß bei Aufschrift von Druckschwankungen der Harnblase demnach erwarten, daß solche von 4 Sekunden Dauer mit einer circa 10% zu kleinen Amplitude, solcher von 6 Sekunden Dauer mit einer zirka 5% zu kleinen Amplitude verzeichnet werden. Für die Registrierung der Bewegungen glatter Muskulatur ist dies ausreichend. Wo man größere Genauigkeit wünscht, muß man den Katheter kürzer nehmen, um die wirksame Masse und wirksame Dämpfung zu verkleinern. Auf die Hälfte der Katheterlänge herunterzugehen, besteht keine praktische Schwierigkeit. Hierdurch erhöht man die Eigenschwingungszahl bereits um das 2-fache. Die Dynamik der verwendeten Anordnung gestattet also ohne weiteres Druck- und Tonusschwankungen, wie sie die glatte Muskulatur im schnellsten Fall hervorzubringen imstande ist, mit praktisch ausreichender Genauigkeit zu schreiben. Wenn später solche durch die Harnblasenmuskulatur zustandekommende Druckschwankungen gezeigt werden, wird sich aus der Geschwindigkeit ihres Ablaufs die Treue ihrer Registrierung beurteilen lassen, wenn man die hier festgestellten Apparatkonstanten kritisch berücksichtigt. Wo man glaubt, eine größere Registriertüchtigkeit — also eine höhere Eigenfrequenz — verlangen zu müssen, läßt sich auf Kosten der Empfindlichkeit eine Manometerplatte verwenden, die bei größerer Dicke oder kleinerem Durchmesser eine höhere Eigenfrequenz als die hier verwendete hat. Grundsätzlich ändert dies an der Versuchs-Anordnung nichts. Für das Wesentliche, was hier aufgeschrieben werden soll, reicht man aber mit den hier angegebenen dynamischen Eigenschaften des Systems bei Untersuchungen an glatter Muskulatur völlig aus.

Als Flüssigkeit bei diesen Versuchen sowie bei der Harnblasen-Füllung wurde entweder physiologische NaCl-Lösung oder destilliertes Wasser verwendet. Der Unterschied der spezifischen Gewichte und der Viskositäten zwischen Wasser und physiologischer NaCl-Lösung wurde als für diese Versuche belanglos nicht berücksichtigt. Bei Harnblasen-Versuchen hatte die Flüssigkeit annähernd Zimmertemperatur.

Die Benützung des Blasen-Tonometers erfolgt folgendermaßen: Über das Rohr, auf welches später der Katheter aufgesetzt wird (H in Abb. 1), wird zuerst ein Schlauch aufgesteckt. Dieser geht in ein Flüssigkeitsreservoir, welches mit seiner Oberfläche tiefer als der am weitesten unten liegende Rand des Zylinders gelegen ist. Der Kolben befindet sich hierbei am vorderen Ende des Zylinders, also in nächster Nähe der Manometer-Platte. Nun wird der Motor eingeschaltet, so daß der Kolben sich von dem vorderen Zylinderende wegbewegt, Flüssigkeit aus dem Vorratsgefäß ansaugt und der Zylinder gefüllt wird. Ist der Kolben am anderen Ende des Zylinders angekommen, so wird der Motor abgeschaltet. Dieses geschieht durch einen automatischen elektrischen Schalter, der bei Erreichen der Kolbenendstellung durch die Kolbenstange geöffnet wird. Es ist nun darauf zu achten, daß sich keine

Luftblasen in der Flüssigkeit befinden. Um solche zu entfernen, wird eine Schraube (F in Abb. 1) geöffnet, die eine Bohrung am Ende des Zylinders in nächster Nähe der Manometer-Platte *oben* verschließt. Neigt man den sonst horizontal liegenden Zylinder etwas, so daß diese Öffnung zum höchsten Punkt des flüssigkeitsgefüllten Zylinderhohlraumes wird, so sammelt sich alle etwa vorhandene Luft unter der Schraubenöffnung an. Verschließt man den Schlauch vorübergehend durch Zudrücken und läßt den Motor laufen, so daß der Kolben nach vorne in Richtung zur Manometer-Platte geschoben wird, dann kommt alle vorhandene Luft bei der Schraubenöffnung heraus. Sobald keine Luft mehr, sondern nur mehr Flüssigkeit herausfließt, verschließt man die Öffnung mit der Schraube. Es kann dann der Kolben nochmals im Sinne der Füllung des Zylinders durch den Motor in Gang gesetzt und Flüssigkeit durch den Schlauch aus dem Reservoir nachgesaugt werden, bis wieder die Grenzstellung der Zylinderfüllung vom Kolben erreicht ist. Nunmehr kann man den durch die Urethra in die Harnblase eingeführten Katheter anstelle des Schlauches auf das Röhrchen H in Abb. 1 aufstecken und mit der Füllung der Harnblase beginnen. Nach Einführen des Katheters in das Innere der Harnblase hat sich diese bis zu einem Minimum an Inhalt entleert, wobei an dieser Stelle nicht erörtert werden soll, ob in diesem Fall die Zusammenziehung der Blasenwand so vollkommen erfolgt, daß der Blasenraum völlig verschwindet, oder ob auch in diesem Fall einer Entleerung gegen sehr kleinen Widerstand noch ein kleiner Restraum bestehen bleibt. Der durch den ausströmenden Harn luftfrei mit Flüssigkeit gefüllte Katheter wird auf das gleichfalls vom Zylinder her mit Flüssigkeit schon früher gefüllte Röhrchen aufgesteckt. Dann kann mit dem Versuch begonnen werden.

Nach Einschalten des Motors wird nun die Flüssigkeit aus dem Zylinder in die Harnblase hineingetrieben.

Da die Geschwindigkeit der Blasenfüllung bzw. Blasenwand-Dehnung als adaequater Reiz für die Erregung der glatten Wandmuskulatur von Bedeutung ist, muß auf die Einhaltung einer bestimmt definierten Füllungsgeschwindigkeit besonderer Wert gelegt werden. An und für sich — auch ohne innerviert zu sein — haben glatte Muskelfasern die Eigenschaft, daß sie durch den mechanischen Reiz einer Dehnung in Erregung versetzt und zur Kontraktion gebracht werden. Hierbei ist die Geschwindigkeit der Dehnung (in unserem Fall die Füllungsgeschwindigkeit) der Harnblase von maßgeblicher Bedeutung. Außerdem aber spielen bei dem normal innervierten Organ in situ die Receptorfelder eine maßgebliche Rolle, von denen normalerweise bei einem bestimmten Füllungszustand jene Reflex-Mechanismen in Gang gesetzt werden, die eine Blasenentleerung durch Nachlassen des Sphinkter-Tonus und Erhöhung des Detrusor-Tonus bewirken. Jedenfalls ist es zweckmäßig, die *Füllungsgeschwindigkeit konstant* auf einen bestimmten Wert einzustellen. Hierdurch hat man — soweit die Dehnungsgeschwindigkeit der Harnblasenwand den adaequaten Reiz für die Auslösung der Wandmuskulaturkontraktion darstellt — in Versuchen bei verschiedenen Individuen, deren Harnblasen einen sehr verschiedenen Schwellen-

wert haben können, stets gleiche Reizgrößen in Anwendung gebracht. Für die Harnblasen verschiedener Individuen ergeben sich somit in Bezug auf die Größe des Reizes vergleichbare Kurven. Ob der Dehnungsreiz sich hierbei direkt auf die glatte Muskulatur oder auf dem Umweg über die Receptorfelder reflektorisch im Sinne einer Erregung und Kontraktion der Muskelfasern auswirkt, ist vorerst für die hier anzuwendende Methode eine untergeordnete Frage. Jedenfalls wurde in allen Fällen die Motorgeschwindigkeit derart eingestellt, daß pro Minute eine Verschiebung von 50 cm^3 Flüssigkeit in die Harnblase hinein erfolgte, d. h. also, daß 1 cm Abszissenlänge auf der Registrierfläche 50 cm^3 Volumen und gleichzeitig 1 Minute Zeit bedeutet. Auf diese Weise hat man nicht nur den Vorteil eines *bestimmt definierten mechanischen Dehnungs-Reizes*, sondern man kann außerdem den *erzielten Druck sowohl als Funktion der Harnblasenfüllung als auch als Funktion der Zeit aus der Kurve ablesen*.

Ehe Versuche an der Harnblase gemacht wurden, sollte das einwandfreie Funktionieren der Anordnung noch in Modell-Versuchen gezeigt werden, in denen die Harnblase durch ein Phantom ersetzt war, dessen physikalische Eigenschaften klar zu definieren und für das die Beziehungen zwischen Volumen und Druck eindeutig festgelegt waren. Zu diesem Zwecke war die Harnblase durch einen Windkessel ersetzt, in den derselbe Katheter — der sonst die Verbindung zum Harnblaseninneren darstellte — hineinführte.

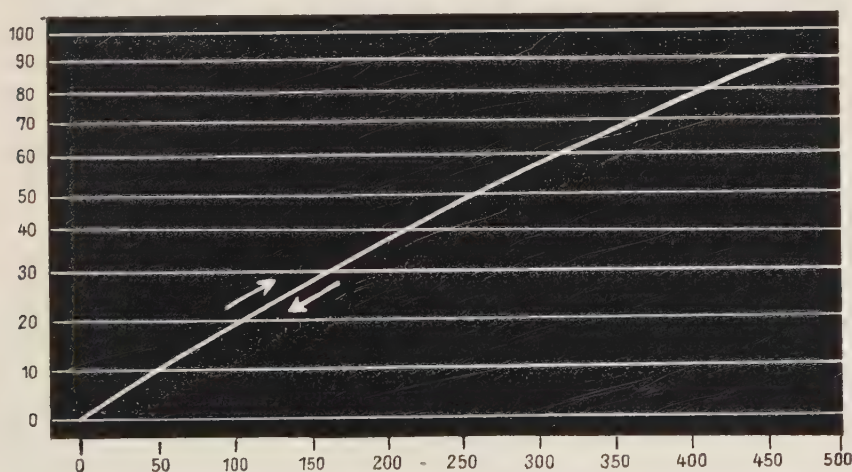


Abb. 2. Kontrollkurve, gewonnen durch Kompression und Entspannung von Luft in einem Windkessel.

Die Größe des Windkessel-Luftraumes wurde hierbei so gewählt, daß beim Einfüllen des gesamten Zylinderinhaltes von 500 cm^3 eine Druckerhöhung von zirka 100 mm Hg zu erwarten war. Die so aufgeschriebene Kurve muß mit jener Annäherung bei richtiger Registrierung eine gerade ansteigende Linie sein, als für den Luftraum des Windkessels das *Boyle-Mariotte'sche Gesetz* gilt. In Abbildung 2 sieht man das Ergebnis eines derartigen am Windkessel durchgeführten Modell-Versuches.

Auf der Abszisse entspricht 1 cm Länge einer Flüssigkeitsverschiebung von 50 cm³ in den Windkessel. Die Ordinaten sind Druck in mm Hg. Der Abstand zweier Linien entspricht 10 mm Hg Druckdifferenz. Man sieht, daß nach oben die Ordinatenabstände kleiner werden. Dies ist zurückzuführen auf die Empfindlichkeitsabnahme der Manometer-Platte. Trotzdem diese Empfindlichkeitsabnahme durch die früher erwähnte Wellung der Platte weitgehend vermindert ist, kann sie natürlich nicht vollkommen beseitigt werden. Dementsprechend weicht die aufgeschriebene Linie von der Geraden, die nach dem *Boyle-Mariotte'schen* Gesetz zu erwarten wäre, etwas ab und zeigt nach der Abszisse zu eine Konkavität. Die *Beziehung zwischen Volumen und Druck* ist aber *quantitativ richtig* verzeichnet.

Um die Blase im Versuch nicht nur gleichmäßig schnell zu füllen, sondern auch wieder gleichmäßig schnell bis zu ihrem oben beschriebenen Anfangszustand entleeren zu können, war noch eine besondere Einrichtung geschaffen. Sobald der Kolben im Zylinder vorwärts geschoben an jenem Zylinderende ankommt, an dem sich die Manometer-Platte befindet, und damit die Blase ihren größten Füllungszustand erreicht hat, wird vom Kolben aus automatisch ein Stromwender betätigt, so daß der Motor dann in umgekehrter Richtung läuft, der Kolben wieder zurückgezogen und die Blase mit derselben Geschwindigkeit entleert wird, mit der sie vorher gefüllt wurde. So bekommt man also eine Doppelkurve, die das $\frac{dP}{dV}$ bei Fül-

lung und Entleerung wiedergibt. Da im Windkessel bei der geringen Kompressionsgeschwindigkeit der Luft ein Temperatenausgleich zwischen Luft und Umgebung derart statthaben kann, daß die Luft bei Verdichtung und Verdünnung bei gleichem Volumen praktisch gleiche Temperatur hat, sind die Druckwerte für die auf- und absteigende Kurve bei gleichen Volumina gleich groß und die Kurven decken sich auf- und absteigend unter solchen isothermen Bedingungen fast genau. Der nach rechts oben gerichtete Pfeil in Abb. 2 deutet die Bewegung der Schreibspitze bei Luftverdichtung, der nach links unten gerichtete Pfeil bei Luftverdünnung an. Man sieht, wie weitgehend sich beide Kurven decken. Aus solchem Phantomversuch am Windkessel ergibt sich aber auch noch die experimentelle Bestätigung dessen, was früher bereits theoretisch geschlossen wurde, nämlich, daß das hydrodynamisch bedingte Druckgefälle zwischen Zylinder-Inhalt und Blasen-Inhalt praktisch vernachlässigbar klein ist. Bei Füllung müßte der Druck im Zylinder höher, bei Entleerung müßte dieser kleiner als im Windkessel (bzw. in der Harnblase) sein, wenn dieses Druckgefälle eine Rolle spielen würde und bei der langsamen Strömungsgeschwindigkeit im Katheter praktisch keine hydrostatischen Voraussetzungen erfüllt wären. Man schreibt also mit dem Manometer tatsächlich den Druck in der Harnblase selbst auf. Der Fehler, den man durch Vernachlässigung des Druckgefälles im Katheter mit der Annahme macht, Blaseninnendruck = Druck im Zylinder, beträgt $\frac{1}{2}$ des Abstandes, den die beiden Kurven in Fig. 2 bei Füllung und Entleerung des Windkessels in der Ordinatenrichtung haben. Da die Kurven aufeinander liegen und sich nahezu völlig decken, liegt der Fehler unter jener Druck-Größe, die man noch messen kann.

In weiteren Modell-Versuchen wurden noch, um Sicherheit für eine einwandfreie Registrierung durch diese Anordnung zu haben, statt des Windkessels Gummiblasen verwendet. Für diese wurde die Beziehung zwischen Volumen, Druck und Wandspannung von *O. Frank* ⁶ theoretisch und experimentell untersucht. Danach müßte nach *O. Frank* ⁷ unter Anwendung seiner Analyse endlicher Dehnungen bei Dehnung in zwei Richtungen, soferne der El.-Modul in dem untersuchten Bereich konstant ist, ein Maximum des Druckes bei einer derartigen Gummiblaste auftreten. Die Dehnung der Blase, bei der dieses Maximum liegen müßte, ist gegeben durch $Q_{\max.} = e^{\frac{1-\mu}{1+\mu}}$. Hierbei ist $Q = \frac{r}{r_0}$, wobei r_0 den Radius der ungedehnten und r den Radius der gedehnten Blase bedeutet. Die *Poisson'sche* Konstante μ wird für den hier verwendeten Gummi mit 0,47 angenommen. Demnach ist $Q_{\max.} = e^{\frac{0,53}{1,47}} = 1,43$.

In folgender Abbildung 3 sieht man die Änderung des Druckes in einer annähernd kugelförmigen Gummiblaste als Funktion der Füllung aufge-

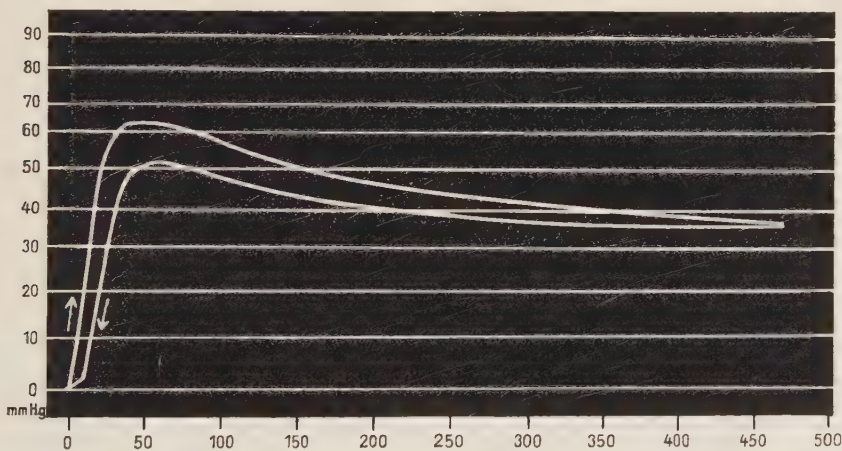


Abb. 3. Druck-Volum-Diagramm einer kugelförmigen Gummiblaste bei Dehnung und Entdehnung.

schrieben. Die obere Kurve (Pfeil nach oben) gibt das Verhalten des Gummiballons bei Dehnung, die untere Kurve (Pfeil nach unten) das Verhalten bei Entdehnung an. Man sieht, wie die Kurve bei Dehnung zuerst steil ansteigt und nach Durchlaufen eines Maximums der Druck dann wieder zuerst steiler und weiterhin langsamer abfällt. Bei der Entdehnung in der unteren Kurve spielt sich der Vorgang in umgekehrter Richtung ab. Die beiden Kurven der Dehnung und Entdehnung decken sich nicht, sondern die Entdehnungskurve zeigt bei gleichen Füllungszuständen der Blase durchwegs kleinere Druckwerte. Die Fläche zwischen beiden Kurven ist eine Hysteresisfläche und ihre Größe ist ein Maßstab für den Arbeitsverlust beim Dehnen und Entdehnen des Gummiballons. Dieser wird in bekannter Weise durch die elastische Nachdehnung des Gummis hervorgerufen.

Berechnet man aus dem Volumen der kugelförmigen ungedehnten Blase V_0 den Radius r_0 und aus dem Volumen der gedehnten Blase V den Radius r , letzteres für den Fall, wo in der Dehnungskurve bei zunehmender Füllung das Maximum des Druckes erreicht wird, so ergeben sich für q_{\max} folgende Werte:

Objekt:	Versuch Nr.	gefundener Wert q_{\max}	theoret. Wert für q_{\max}	Abweichung in %
Blase 1	1	1,39	1,43	— 2,79
	2	1,39		— 2,79
Blase 2	1	1,43		0,00
	2	1,42		— 0,71

Die Abweichungen der gefundenen Werte vom theoretisch zu erwartenden Wert betragen bei der ersten Blase 2,79% in beiden Versuchen, bei Blase 2 sind sie 0,00% in Versuch 1 und 0,71% in Versuch 2. Die Übereinstimmung ist eine sehr gute. Die größere Abweichung vom theoretischen Wert bei Gummiblase 1 erklärt sich zwanglos daraus, daß diese Blase in gefülltem, aber ungedehntem Zustand nicht genau Kugelform hatte, sondern ein Rotationselipsoid war, das erst mit fortschreitender Dehnung genauere Kugelform annahm. Die hier gebrachten Proben genügen, um die Brauchbarkeit der Methode für Messungen des Volums-Elastizitätsmoduls darzutun und um die Sicherheit zu haben, daß auch der Harnblasen-Binnendruck als Funktion der Füllung mit ausreichender Genauigkeit verzeichnet wird. Auf die experimentellen Ergebnisse der Dehnung kugelförmiger Gummiblasen, wie sie Abb. 3 in einem Beispiel wiedergibt, soll später unter anderem Gesichtspunkt noch zurückgekommen werden.

Für die Durchführung derartiger Versuche an der Harnblase ist es auch noch nötig, daß alle mit der Füllflüssigkeit in Berührung kommende Teile des Apparates ebenso wie die Flüssigkeit selbst sterilisiert werden. Für den Katheter läßt sich Solches in üblicher Weise durch Auskochen leicht erreichen. Zur Sterilisierung des Zylinders kann dieser vorne herausgezogen und dann in Dampf oder in sonst gebräuchlicher Weise sterilisiert werden. Am vorderen Ende des Grundbrettes auf dem der Zylinder aufmontiert ist, befindet sich eine Klemmvorrichtung (Kl Fig. 1) welche durch Betätigung eines Excenters (Ex) den vorderen Fuß festklemmt, in dem der Zylinder eingeschraubt ist. Wird diese Klemmvorrichtung durch Drehen eines Hebels freigegeben, dann läßt sich der Zylinder zum Zwecke der Sterilisierung herausziehen. Auch der Kolben kann durch eine einfache Vorrichtung nach Art eines Bajonet-Verschlusses (BA) von der Kolbenstange (nach Entfernung des Zylinders) heruntergenommen, sterilisiert und nachher wieder aufgesetzt werden. So sind vor dem Gebrauch am Menschen alle Teile, die mit der sterilisierten Füllflüssigkeit in Berührung kommen, sterilisierbar *).

* Das Harnblasentonometer in der hier beschriebenen Ausführung wurde von der Firma *Nymphius* K. G. München, Rosenheimerstraße 145, hergestellt.

Aus dem Urologischen Krankenhaus München und dem Physiologischen
Institut der Universität München

Beispiele für Harnblasen-Tonogramme beim Menschen*)

Von F. May und R. Wagner

Im Folgenden sollen noch einige mit der hier beschriebenen Methode gewonnene Harnblasen-Tonogramme vom Menschen gezeigt werden. Hierbei kann es sich im Rahmen dieser allein die Methodik betreffenden Mitteilung nur um Beispiele handeln, welche die Anwendbarkeit des Verfahrens dartun. Auf Besonderheiten dieser Volumen-Druckkurven soll dabei nur so weit kurz eingegangen werden, als diese Einzelheiten zeigen, die über die bisherigen Ergebnisse der üblichen Harnblasen-Manometrie hinausgehen.

Es ist vorerst noch darauf hinzuweisen, daß für den Druck, den man in der Harnblase bei Füllung und Entleerung feststellt, auch noch eine Druck-Komponente von Bedeutung ist, die nicht auf eine Zunahme der muskulären Wandspannung der Harnblase zurückgeführt werden kann. Teils handelt es sich hierbei um eine Erhöhung des hydrostatischen Druckes durch Hochsteigen des Blasenscheitels bei der Füllung, teils vielleicht auch um eine Zunahme des intraabdominellen Druckes durch die Volumszunahme der Blase infolge der Verdrängung anderer Baueingeweide. Es ist anzunehmen, daß sich eine solche vielleicht zustandekommende intraabdominelle Druckerhöhung durch die Blasenwand hindurch auf den Blaseninhalt überträgt. Ob diese letztere Druck-Komponente groß ist, möge hier dahingestellt bleiben. Wenn sie aber vorhanden sein sollte, läßt sie sich mit keinem Verfahren der Blasen-Manometrie erfassen, sondern man müßte diese Druckkomponente durch ein außerhalb der Blase in der Bauchhöhle gelegenes Manometer feststellen, während man den Füllungszustand der Harnblase verändert. Von O. Schwarz wird der Einfluß dieser Komponenten des Blasenbinnen-druckes nicht hoch eingeschätzt. Für die rein hydrostatische, durch Hochsteigen des Blasenscheitels bei der Füllung bedingte Komponente ist für die hier vorgeschlagene Methode der Harnblasenmanometrie alles zu berücksichtigen, was bisher bei der Anwendung von Wassermanometern oder anderen Druckmessern von früheren Autoren in Betracht gezogen wurde. Um mit der Kurvenaufschrift auf einem eindeutig definierten O-Punkt zu beginnen, ist es zweckmäßig, das Blasen-tonometer gegenüber der Versuchsperson derart aufzustellen, daß sich die Mitte der Manometer-Membran in Höhe der Symphyse befindet. Diese ist bei der praktischen Messung der einzige brauchbare Richtpunkt. Am Beginn des Versuches liegt der Blasenscheitel tiefer als die Symphyse beziehungsweise die Mitte der Manometer-Platte. Bei der Füllung steigt der Scheitel über die Verlängerung der Verbindungslinie Symphyse — Manometerplattenmitte. Um aus der aufgeschriebenen Kurve diesen rein hydrostatisch (durch Hochsteigen des Blasenscheitels bei der Füllung) bedingten Anteil des Druckanstiegs herauszueliminieren, wo solches nötig erscheinen sollte, kann man sich der von früheren Autoren angegebenen Korrektur-Tabellen bedienen. Von Dubois⁸ sowie von Adler⁹ wurden solche Korrektur-Zahlen in cm Wasser-Druck tabellenmäßig angegeben. Vergl. hierzu O. Schwarz¹⁰. Eine andere, praktisch aber nur schwer realisierbare Möglichkeit, um den Einfluß einer Änderung dieser hydrostatischen Komponente auf die Druckkurve auszuschalten, bestünde darin, daß man das Manometer, wenn der Blasen-scheitel in die Höhe steigt, mit in die Höhe steigen läßt. Z. B. könnte man ein Wassermanometer von sehr geringem Gewicht von der Blase bei ihrer Füllung

* Diese Untersuchungen wurden im urologischen Krankenhaus München unter Leitung von Herrn Dr. F. May durch Herrn Dr. Maueremayer ausgeführt.

mit in die Höhe heben lassen. Dann bliebe die Größe der hydrostatisch bedingten Druckdifferenz während des Versuches unabhängig von der Höhe des Blasenscheitels auf jener konstanten Größe, die man am Anfang des Versuches festgestellt hat. Bei dem hier verwendeten Blasen-Tonometer läßt sich solches wegen seiner Größe und seines Gewichtes natürlich nicht durchführen. Hier bleibt nur die Möglichkeit, entweder während des Versuches das Tonometer gleichzeitig mit dem Hochsteigen des Blasenscheitels auf gleiche Höhe mit diesem zu heben und fortlaufend möglichst angenähert auf dessen Höhe einzustellen oder einfach die in der Literatur angegebenen Korrekturzahlen dort zu Kurvenkorrektur zu benützen, wo solches nötig werden sollte. Für viele Feststellungen wird der Einfluß dieser hydrostatischen Komponente aber außer Betracht bleiben können.

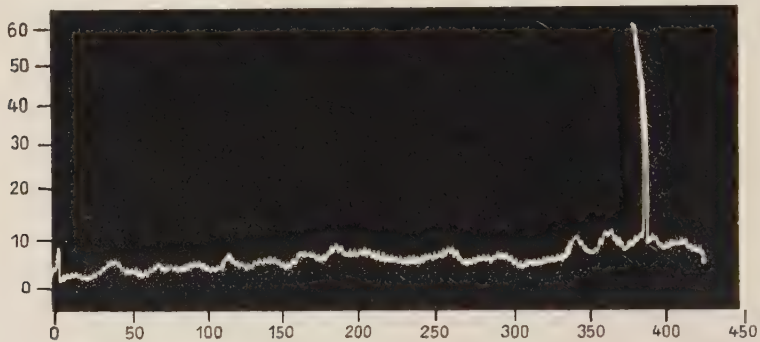


Abb. 4a. Tonogramm einer Harnblase mit geringem Tonus-Anstieg.

Abb. 4a zeigt ein Harnblasen-Tonogramm vom Menschen, wobei der Druck in der Harnblase bei der Füllung relativ wenig anstieg. Die Füllung beginnt links in der Kurve bei völlig entleerter Blase und geht bis zu 430 cm³ am rechten Ende der Kurve. In der Kurve des Tonogramms zeigen sich erstens die Atemschwankungen des intraabdominellen Druckes, die sich in bekannter Weise auf das Harnblaseninnere übertragen. (Frequenz circa 17 pro Min.). Außerdem sind aber noch langsam erfolgende Druckschwankungen vorhanden, die sich mehr oder weniger ungleichmäßig über die Füllungszeit von 8,5 Minuten verteilt mit einer durchschnittlichen Frequenz von 2 pro Minute abspielen. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um Tonuschwankungen der glatten Wandmuskulatur. Es ist bemerkenswert, daß nach vielen schwachen Tonuserhöhungen dieser Art das auf einen Wellenberg folgende Tal weniger tief liegt als jenes, das vor Eintreten dieser geringgradigen Tonuserhöhung vorhanden war. So klettert das Druckniveau langsam über solche Wellenberge und Täler stufenweise in die Höhe. Das höchste Druckniveau erreicht in Abbildung 1 einen Wellenberg mit angenähert 20 mm Hg Druck, der bei einer Blasenfüllung von 375 cm³ auftritt. Von da ab hält sich dann das mittlere Druckniveau bei stärkeren Tonuschwankungen auf nahezu gleicher mittlerer Höhe, um erst kurz vor der erreichten Maximalfüllung nochmals ein wenig abzusinken. Im Vergleich mit den bisher meist in Anwendung gebrachten Methoden der Blasenmanometrie, wobei nur einzelne Punkte des Kurvenverlaufes durch Ablesen der Werte am Manometer gewonnen und in ein Koordinatensystem eingetragen

werden konnten, hat man mit diesem Verfahren den bemerkenswerten Vorteil, daß man auch die einzelnen kleinen Tonusschwankungen miterfaßt. Es ist wahrscheinlich, daß diese einzelnen kleinen Tonusschwankungen — wobei nach jeder Schwankung der Druck meist etwas höher ist als er vorher war — für die Zunahme des Gesamttonus mit steigender Füllung von Bedeutung sind. Wahrscheinlich sind diese Schwankungen die Äußerung einer aktiven Tätigkeit der glatten Wandmuskulatur, wobei vorerst außer Betracht bleiben muß, ob sie als der Ausdruck einer direkten Wirkung des Dehnungsreizes auf den Muskel oder als indirekt über die Receptorfelder und das nervöse Reflexsystem hervorgerufen zu beurteilen sind. Daß diese langsamen Tonusschwankungen, deren Ablauf bei der einzelnen Welle ungefähr 30 Sekunden im Durchschnitt dauert, richtig verzeichnet sind, ist nach allem, was früher über die Dynamik des hier verwendeten Registrierungssystems festgestellt wurde (vgl. oben S.182/183) mit Sicherheit anzunehmen. Würde doch bei viel schneller ablaufenden Wellen von 6 Sekunden Dauer die Amplitudenfälschung nur circa 5 % betragen. Im letzten Teil der Kurve in Fig. 4 sieht man noch eine rasch verlaufende Druckschwankung von 3—4 Sekunden Dauer, die den Harnblaseninnendruck bis auf zirka 95 mm Hg vorübergehend hochtreibt. Sie ist bedingt durch eine Anspannung der Bauchpresse. Für die Atemschwankungen des intraabdominellen Druckes, die sich auf die Füllungsflüssigkeit der Harnblase übertragen, (deren jede einzelne im Durchschnitt 3,5 Sekunden dauert), kann man in Bezug auf ihre Amplitude und Phase bei den dynamischen Eigenschaften des hier vorliegenden Registrierungssystems keine einwandfreie Aufschrift erwarten. Sie haben in unserem Zusammenhang auch nur die Bedeutung einer nebensächlichen Beobachtung.

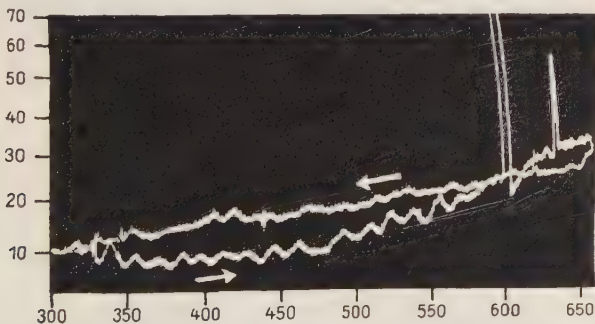


Abb. 4b. Tonogramm derselben Harnblase wie in Abb. 4a bei höherem Füllungsgrad (Füllung und Entleerung).

Jedenfalls ist im Ganzen der Harnblasendruck bei einer Füllung von 0 bis 375 cm³ im Falle Fig. 4a nur relativ wenig, von 0 bis 20 mm Hg, angestiegen. Um für Harnblasen mit geringer Tonus-Zunahme oder mit großem Fassungsvermögen noch größere Volumina einfüllen zu können, ließe sich entweder ein Zylinder mit größerer Kapazität als 500 cm³ anwenden oder es läßt sich

eine Vorfüllung der Blase mit einigen 100 cm³ durchführen, um jenen letzten Teil der Füllungskurve zu erhalten, wo dann der Druck mit weiterer Füllung beträchtlich ansteigt. In Fig. 4 b wurde bei derselben Versuchsperson, von der die Kurve in Fig. 4 a stammt, die vorher leere Blase mit 300 cm³ vorgefüllt und dann erst mit der Aufschrift des Tonogramms begonnen. Die Erscheinungen sind grundsätzlich dieselben wie früher. Es ist der Füllungsbereich von 300—650 cm³ in der Kurve zur Darstellung gebracht und in dem Maße, als man sich der maximalen Blasenkapazität bei der Füllung nähert, erfolgt ein wesentliches stärkeres Ansteigen des Druckes als in Fig. 4 a. Hierbei ist in Fig. 4 b sowohl die Füllungszunahme als auch die Entleerung der Harnblase aufgeschrieben. Die Füllungskurve ist mit einem Pfeil, der nach rechts oben zeigt, gekennzeichnet. In der Füllungskurve sieht man wieder so wie früher die rhythmischen Tonusschwankungen, diesmal aber stärker ausgeprägt als bei dem geringeren Füllungsgrad in Fig. 4 a. Diese einzelnen Schwankungen nehmen an Höhe mit fortschreitender Füllung merklich zu, und stufenweise klettert der Blasendruck immer steiler in

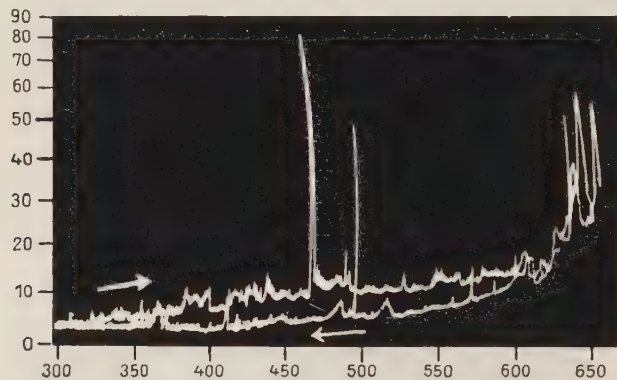


Abb. 5 a. Tonusschwankungen gegen Ende der Füllung (verbunden mit Miktionsdrang).

die Höhe. Dann setzt im aufsteigenden Teil des Tonogramms zweimal die Bauchpresse mit kurzen hohen Drucksteigerungen ein, während im Endstück die Tonusschwankungen, die wahrscheinlich auf die Harnblasenmuskulatur zurückzuführen sind, wieder nachlassen. Nach Umschaltung des Elektromotors, die in früher beschriebener Weise zur Entleerung führt, sinkt ein kurzes Stück der Druck zuerst ziemlich steil und weiterhin bis zum Erreichen des Ausgangsfüllungszustandes von 300 cm³ sehr gleichmäßig, nahezu linear ab. Hierbei ist auffällig, daß während dieser Phase erfolgreicher Entleerung die rhythmischen Tonusschwankungen nur sehr klein sind — jedenfalls viel kleiner sind als während der Phase der Füllung. Es würde dies dafür sprechen, daß die Zunahme der Blasenwanddehnung für die Auslösung solcher Tonusschwankungen ein stärkerer Reiz ist, als die Abnahme der Dehnung. Von vorneherein ist solches wahrscheinlich, wenn man die biologische Zielsetzung eines solchen Apparates ins Auge faßt. Soweit für die Auslö-

sung solcher Tonusschwankungen aber Receptorfelder eine Rolle spielen sollten und Reflexvorgänge von Bedeutung sind, ist allerdings zu bedenken, daß vom erregungsphysiologischen Standpunkt aus betrachtet sowohl die Zunahme als auch die Abnahme einer mechanischen Zustandsänderung einen adaequaten Reiz für Mechano-Receptoren bedeuten kann. Man denkt hier an die positiven und negativen Eigenreflexe im proprioceptiven Apparat unserer Skelettmuskulatur, wo unabhängig von dem Vorzeichen, das die Spannungsänderung hat, ein adaequater Reiz für eine reflektorische Muskel-Anspannung gegeben ist im Sinne positiver und negativer Eigenreflexe.

In Fig. 5a sieht man das Tonogramm einer anderen Versuchsperson bei Füllung und Entleerung nach einer Vorfüllung mit 300 cm³. Es zeigt gleichfalls zahlreiche mehr oder weniger starke Tonusschwankungen, die mit den viel schnelleren, hier nur schwach angedeuteten respiratorischen Schwankungen in unübersichtlicher Weise interferieren. Im auf- und absteigenden Teil dieses Tonogramms erfolgte eine kurzdauernde Anspannung der Bauchpresse, was zum Auftreten hoher Druckspitzen in der Blase führte. Im Besonderen wird diese Kurve hier gezeigt, um das letzte Stadium der Füllung zu demonstrieren, wo bei auftretendem starken Entleerungsdrang der Druck stärker anzusteigen beginnt und im Höchststadium der Füllung bei 675 cm³ Druckwerte von nahezu 60 mm Hg erreicht werden. Auch dieses Ansteigen zu hohen Druckwerten erfolgt in einzelnen rhythmischen Schwankungen, die sich in ihrem zeitlichen Ablauf und in ihrer Dauer nicht grundsätzlich von jenen früherer unterscheiden, wie sie schon bei geringeren Füllungsgraden und niedrigen Druckwerten aufgetreten sind. Nur die Höhe dieser Einzelschwankungen nimmt zu, um schließlich die maximalen Werte im Endstadium der Füllung zu erreichen. Im Anfangsstadium der Entleerung sind diese hohen Tonusschwankungen gleichfalls noch vorhanden, verlieren sich dann aber mit weiter absinkender Füllung dadurch, daß sie an Höhe wieder abnehmen und außerdem etwas seltener werden.

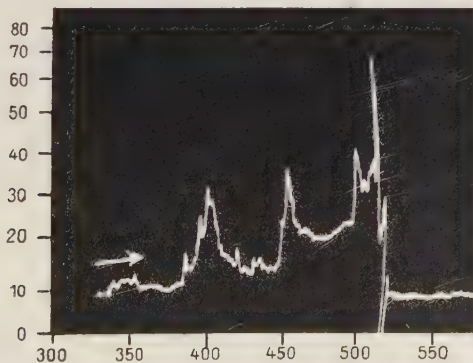


Abb. 5b. Langsame Tonusschwankungen einer Harnblase bei fortgeschrittener Füllung. Im Ablauf sind noch schneller verlaufende Einzelschwankungen zu erkennen.

Wie im Endstadium der Blasenfüllung die Tonusschwankungen zu beträchtlicher Höhe ansteigen können, zeigt im Einzelnen weiterhin bei einer anderen Versuchsperson noch Fig. 5b. In einzelnen Wellen wird hier wieder der Blasendruck in die Höhe getrieben, wobei bemerkenswert ist, daß diese Wellen hier relativ langsam verlaufen. Allerdings ist deutlich zu sehen, daß die hohen Druckschwankungen langer Dauer sich wieder aus kürzer dauernden Schwankungen zusammensetzen. Die Spitzen der frequenteren Aktionen setzen sich im auf- und absteigenden Teil der langsamen Tonusschwankung noch durch und kommen, wenn schon nicht als Spitzen, so doch als Unterbrechungen eines sonst zügigen Kurvenverlaufes im Auf- und Abstieg noch zum Vorschein. Wahrscheinlich ist der Vorgang so zu deuten, daß der mechanische Gesamteffekt, der sich als Drucksteigerung in der Harnblase kundtut, durch das Zusammenspiel aller einzelnen glatten Muskelfasern des Detrusors zustandekommt. Die einzelne glatte Muskelfaser, die wahrscheinlich ebenso wie eine quergestreifte Muskelfaser oder ein Nervelement dem Alles- oder Nichtsgesetz gehorcht, kann hierbei für das Gesamtgeschehen nur eine kleine Teilkraft liefern. Wenn eine größere Drucksteigerung auftritt, dann kann dies nur möglich sein, daß umso mehr Einzelfasern gleichzeitig tätig sind, je höher die Drucksteigerung ist. Eine Zunahme des Druckes müßte nach dieser Auffassung also durch eine Synchronisierung der Tätigkeit der Einzelfasern erreicht werden und es würde hier ein ähnlicher Vorgang ablaufen, wie etwa beim Skelettmuskel, wo die größere Kraft dadurch erzielt wird, daß die Anzahl der auf den Muskelquerschnitt gleichzeitig tätigen Fasern zunimmt. Da solche Beobachtungen über das hinausgehen, was man mit den bisherigen üblichen Methoden der Harnblasen-Manometrie beobachten konnte, sollten diese Erscheinungen hier kurz besprochen werden.

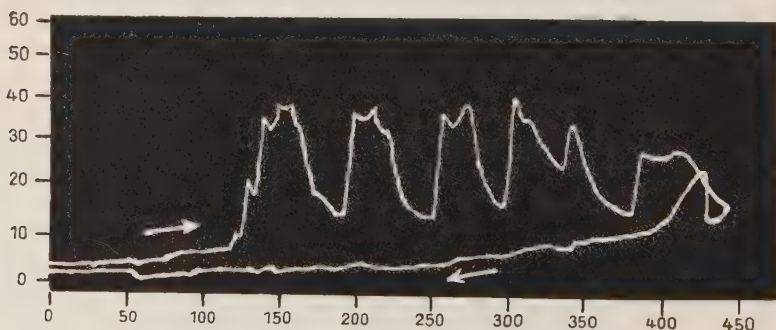


Abb. 6. Rhythmische Tonus-Schwankungen großen Ausmaßes bei Querschnittsläsion des Rückenmarkes.

Schließlich zeigt Fig. 6 noch ein Tonogramm im Falle einer Querschnittsläsion des Rückenmarkes in der Höhe des 12. Brustwirbels. Bei der Füllung (obere Kurve, Pfeil nach rechts) reagiert die Harnblase mit einzelnen langsamen rhythmischen Drucksteigerungen. Sie erreichen alle ungefähr die gleiche Höhe von 35—40 mm Hg. Nach Erreichen des 4. Gipfels sinkt der

Druck trotz weiterer Füllung wieder ab und die Druckhöhen, die in der vorletzten und letzten Welle erreicht werden, sind kleiner als die vorhergehenden. Bei der Entleerung (untere Kurve, Pfeil nach links) sinkt der Druck nach einer kurzdauernden Steigerung langsam ab, ohne die sonst üblichen schwachen rhythmischen Tonusschwankungen. Da auch diese Kurve nur zur Illustration für die Anwendbarkeit der Methode hier gebracht wurde, soll an dieser Stelle auf die Einzelheiten des Verhaltens der Harnblase bei Querschnittsläsion nicht weiter eingegangen werden. Überaus deutlich ist aber der Unterschied im Verhalten gegenüber einer Blase mit normalem Innervierungs-Mechanismus.

Wenn Fig. 4a und 4b das Verhalten einer menschlichen Harnblase zeigen, bei der mit zunehmender Füllung der Druck relativ wenig ansteigt, so soll in folgender Abb. 7 noch das Tonogramm einer Blase gezeigt werden, welche

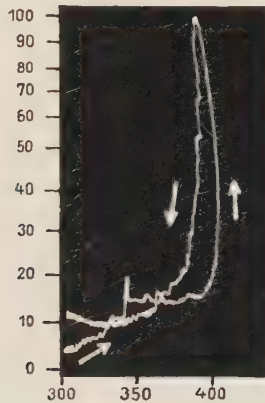


Abb. 7. Steiler Druckanstieg bei relativ geringen Füllungsgraden einer hypertonen Harnblase.

schon bei geringen Graden der Füllung mit starkem Druckanstieg reagiert. In der Art ihrer Reaktion wäre die erste Blase nach der atonischen, die Blase Fig. 7 nach der hypertonen Seite verlagert.

Was man als Normalwerte anzunehmen hat, ist nach der Literatur nicht leicht zu sagen. Um einen beispielsweise Anhaltspunkt diesbezüglich zu geben, bringe ich Werte, wie sie von O. Schwarz¹¹ und H. Heusser¹² als Druckwerte in Kurven angegeben und aus diesen abgelesen wurden, die diese Autoren als Normalkur-

Anmerkung: Für den klinischen Gebrauch könnte es noch von Vorteil sein, wenn am Blasentonometer ein Ventil angebracht wird, welches sich automatisch öffnet, wenn der Druck in der Harnblase eine bestimmte, am Ventil einstellbare Größe überschreitet. Hierdurch wird eine Überschreitung bestimmter Maximaldruckwerte unmöglich gemacht. Z. B. ließe sich die Verschlußschraube F in Abbildung 1 zu einem derartigen Ventil ausbilden.

ven bezeichnen. Wie man sieht, differieren die „Normalwerte“ sehr beträchtlich, was unter anderem vielleicht auch darauf zurückzuführen ist, ob und wie man diese Werte unter Berücksichtigung der früher erwähnten hydrostatischen Komponente, (die durch Hochsteigen des Blasenscheitels zustandekommt) korrigiert. Schon *Dubois* gibt an, daß man nach Eliminieren dieses Nebeneinflusses eine völlige Konstanz der Druckwerte bis zu hohen Füllungsgraden beobachten kann. Es würde dies also heißen, daß sich bei der Füllung die Detrusorfasern ohne größere Spannungszunahme verlängern. Wie dem aber auch sei, altbekannt und überaus deutlich ist das verschiedene Verhalten einzelner Harnblasen, das zu den klinischen Begriffen „atonische“ und „hypertonische“ Blase geführt hat.

Füllung in cm ³	Druck in cm H ₂ O nach		
	O. Schwarz	H. Heusser	Mittel
100	2,0	7,5	4,75
200	4,0	14,0	9,00
300	6,0	22,0	14,00
400	8,6	28,0	18,30
500	12,0	35,0	23,50

In Fig. 7 sieht man ein Tonogramm nach einer Vorfüllung von 300 cm³, wobei eine Füllungszunahme um ungefähr weitere 100 cm³ zu einem Druckanstieg von ungefähr 100 mm Hg führt. Auch hier sind bei dem steilen Anstieg noch die Gipfel einzelner Kontraktionswellen zu erkennen. Nach Beginn der Entleerung sinkt der Druck plötzlich ab, ohne weitere Einzelgipfel zu zeigen.

Im Rahmen dieser nur die Methodik betreffenden Mitteilung zeigen die hier gebrachten Beispiele hinlänglich, in welcher Weise mit dem beschriebenen Verfahren sich Harnblasen-Tonogramme beim Menschen darstellen.

Zusammenfassung

1. Es wird eine Vorrichtung beschrieben, um den Druck in der menschlichen Harnblase als Funktion ihrer Füllung fortlaufend aufzuzeichnen. Sie beruht darauf, daß ein Kolben in einen Zylinder mit einstellbarer Geschwindigkeit durch einen Motor hineingetrieben wird. Mit dem Kolben gleichzeitig verschiebt sich die Registrierfläche. Durch eine Manometerplatte, die das vordere Zylinderende verschließt, wird der Druck gemessen und dieser durch eine Hebelübersetzung auf der bewegten Registrierfläche derart aufgeschrieben, daß der Druck senkrecht zur Abszissenrichtung zur Aufzeichnung kommt. Da man in der Abszissenrichtung das Volumen, in der Ordinatenrichtung somit den Druck schreibt, wird direkt die Änderung des Druckes mit dem Volumen zur Aufschrift gebracht.

2. Die Registriertüchtigkeit der Anordnung wird unter Berücksichtigung von Eigenfrequenz und Dämpfung des Systems nach den Gesetzen der erzwungenen Schwingungen diskutiert. Auch wird der experimentelle Nachweis erbracht, daß vom Manometer tatsächlich der Druck in der Harnblase und nicht nur der im Zylinder verzeichnet wird. Es ergibt sich, daß zur Aufschrift der langsam ablaufenden Vorgänge in der glatten Harnblasenmuskulatur und der dort auftretenden Tonusschwankungen die Registriertüchtigkeit des Systems völlig ausreicht.

3. Die Konstanz der Füllungsgeschwindigkeit der Harnblase, wie sie durch die Geschwindigkeit des Kolbenvorschubes eingestellt ist, gibt weiterhin die Gewähr, daß der Reiz, der durch Dehnungsänderung der Blase auf die Receptorfelder bzw. auf die glatte Blasenwandmuskulatur selbst wirksam wird, stets von gleicher, eindeutig definierter Größe ist. Außerdem ergibt sich bei dieser Anordnung noch die Möglichkeit, die bei der Füllung erzielten Druckschwankungen in der Harnblase nicht nur als Funktion der Füllung, sondern auch als Funktion der Zeit aus den Kurven abzulesen.

4. Durch Versuche an Windkesseln und kugelförmigen Gummiblasen, für welche die Beziehung zwischen Volumen und Druck aus der Theorie bekannt ist, wird die Exaktheit der aufgeschriebenen Kurven experimentell kontrolliert.

5. Es werden einige Beispiele für Harnblasen-Tonogramme am Menschen gebracht, die mit dieser Methode gewonnen wurden. Das Verhalten von „atonischen“, „hypertonischen“ Blasen, sowie solcher nach Querschnittsläsion des Rückenmarkes wird gezeigt. Besonderes Interesse beanspruchen bei den Blasendruckkurven die fortgesetzt ablaufenden, mehr oder weniger starken Tonusschwankungen, die auch schon bei geringen Füllungszuständen und kleinen Druckwerten beobachtbar sind. Im Falle stärkerer Füllung bei höherer Drucksteigerung nimmt die Amplitude dieser Tonusschwankungen immer mehr zu, bis schließlich die Maximalwerte des Druckes erreicht werden.

6. Wahrscheinlich ist der Vorgang, der sich hier abspielt, derart zu erklären, daß die einzelnen glatten Muskelfasern des Detrusors dem Alles-oder-Nichts-Gesetz gehorchen und der normale Tonus dadurch aufrechterhalten wird, daß sich in den verschiedenen Einzelfasern wechselnd nach Ort und Zeit, immer wieder Aktionen abspielen, die aber infolge ihrer Ungleichzeitigkeit keine wesentliche Drucksteigerung zustandebringen. Wenn dann bei stärkerer Füllung der Druck schließlich höhere und höchste Werte annimmt, werden wahrscheinlich die einzelnen vorher ungleichzeitig tätigen Einzelfasern durch einen Innervierungsvorgang synchronisiert und damit das kollektive Geschehen für eine allgemeine, gleichzeitige Arbeitsleistung vieler oder aller Fasern ausgerichtet. Ein Analogon hätte dieser Vorgang in dem Innervierungsmodus des Skelettmuskels.

Literatur

- 1 Dubois P., Dt. Arch. klin. Med. **17**, 148 (1876) — 2 Genouville, Arch. physiol. normal et pathol. **1894**, 322 — 3 Schwarz, O., Handbuch der Urologie, J. Springer, 1926, 464 — 4 Heusser, H., Z. urolog. Chir. **44**, 312, 1939 — 5 Povlsen, O., Z. Urol., **37**, 109 (1943) — 6 Frank, O., Z. Biol. **54**, 531 (1910) — Ders. Z. Biol. **88**, 103 (1929) — 7 Frank, O., Annal. d. Physik IV, **21**, 602 — 8 Dubois, P., a. a. O. — 9 Adler, Zit. nach O. Schwarz, Handbuch der Urologie von A. v. Lichtenberg, F. Voelker, H. Wildbolz — 10 Schwarz, O., a. a. O. 466

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

Über die Elastizität des kontrahierten Muskels

Von Hans Reichel

Mit 4 Abbildungen und einer Tabelle

Eingegangen am 9. Januar 1950

Seitdem *Ramsey* und *Street* ⁹ entdeckten, daß die elastischen Eigenschaften des Muskels nicht an das Sarcoplasma, sondern ausschließlich an das Sarcolemm gebunden sind, erscheinen die Probleme der Muskelelastizität in einem neuen Licht. Die Frage, ob der Muskel infolge seiner Tätigkeit dehnbarer oder weniger dehnbar wird, hat nicht mehr die Bedeutung, die ihr *E. Weber* ¹⁵, *Bethe* ¹, *A. V. Hill* ⁶, *Wöhlisch* ¹⁸ u. a. im Rahmen der von ihnen vertretenen Kontraktionstheorien beimaßen. Trotzdem bleibt die Tatsache bestehen, daß der kontrahierte Muskel elastische Kräfte entwickeln kann, die zwar nicht als die Ursache der eigentlichen Verkürzung, aber als ihre unmittelbare Folge besondere Beachtung verdienen.

Wenn nach den Befunden von *Ramsey* und *Street* elastisches und kontraktiles Substrat zwei verschiedene histologische Gebilde sind, ist zu erwarten, daß die Dehnbarkeit des Muskels sich im Kontraktionszustand nicht anders verhält wie im Ruhezustand. Eine solche Annahme scheint durch die Arbeiten von *Kaiser* ⁸, *Steinhausen* ¹³, *Schoepfle* und *Gilson* ¹² aus unmittelbarer experimenteller Erfahrung gerechtfertigt. Weder *Kaisers* Bestimmungen der Torsionsschwingungsdauer, noch *Steinhausens* Stoßzeitmessungen und *Schöpfles* Entlastungsversuche ergaben eine wesentliche Änderung des Elastizitätsmoduls im Zustand der Kontraktion. Gegen derartige Untersuchungen kann jedoch ein schwerwiegender Einwand erhoben werden: sie befassen sich nur mit Spannungs- oder Längenänderungen, die sich in sehr kurzer Zeit abspielen, also Momentanwirkungen im Sinn *H. H. Webers* ¹⁶ darstellen und nichts über das Verhalten der statischen Elastizität auszusagen brauchen. Andererseits sind statische Versuche etwa in Form langsamer Dehnungen (*Ernst* ², *Sulzer* ¹⁴) am kontrahierten Muskel nur im Zustand des Tetanus möglich, der in nicht übersehbarer Form von den jeweiligen Summationsbedingungen abhängt. Daß diese für verschiedene Dehnungsgrade nicht immer gleich zu sein brauchen, liegt auf der Hand. Für die Lösung des Problems würde es jedoch genügen, diejenigen Elastizitätsänderungen zu erfassen, die im zeitlichen Verlauf einer Einzelzuckung stattfinden; denn

nur sie sind schließlich für den eigentlichen Kontraktionsvorgang von Bedeutung. Die normale Anstiegszeit einer Muskelzuckung ist wesentlich länger als die von den genannten Autoren gemessenen Schwingungs-, Stoß- und Entlastungszeiten, aber auch wesentlich kürzer als die Zeit, die der Muskel benötigt, um sich in ein annähernd statisches Gleichgewicht einzustellen. Tritt also überhaupt eine durch die Kontraktion bedingte Änderung der Elastizität auf, so ist zu erwarten, daß sie sowohl dynamischer als auch statischer Art sein kann.

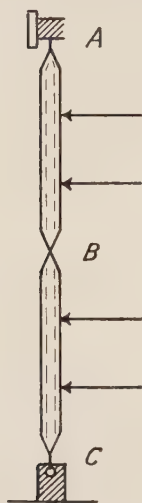


Abb. 1. Schema eines Doppelmuskels.
A = Fixierung am Spannungshebel,
B = Verknüpfung beider Muskeln,
C = Fixierung am Stativ mit Schraubengang,
Pfeile = Elektroden.

Unseren Versuchen liegt der Gedanke zugrunde, daß in einem System von zwei hintereinander geschalteten Muskeln die von beiden Muskeln aktiv entwickelte Kraft in einem bestimmten Verhältnis zu jener Kraft stehen muß, die ein jeder einzelne Muskel für sich entwickelt, wenn er den anderen nicht tätigen Muskel passiv dehnt. Im Schema Abb. 1 seien zwei völlig gleiche Muskeln von der Gesamtlänge L zwischen den Punkten A und C isometrisch fixiert und im Punkt B miteinander verbunden. Ist der Punkt B nicht verschieblich, so sei der von einem Muskel aktiv erzeugte Kraftanstieg Δk . Ist der Punkt B frei beweglich, so greift die Kontraktionskraft $\Delta k'$ an einem elastischen System doppelter Länge an; sie muß daher kleiner sein als Δk . Zucken dagegen beide Muskeln, so bleibt B fixiert und der Kraftanstieg ist Δk . Bei Gültigkeit des Hookeschen Gesetzes ist im ersten Fall (Punkt B beweglich) der Elastizitätsmodul *

$$E_1 = \frac{L_1 \cdot \Delta k'}{\Delta l \cdot q} \quad (1)$$

In dieser Gleichung ist q der mittlere Querschnitt des Doppelmuskels, L_1 ist die natürliche Länge des kontrahierten Doppelmuskels, d. h. eine Länge, die um einen Betrag Δl kleiner ist als die isometrisch fixierte Länge $L = CA$. Δl ist die Längenänderung, um die sich der Muskel unter isometrischen Bedingungen dehnt, wenn seine Spannung um $\Delta k'$ ansteigt; daher ist:

$$L_1 = L - \Delta l \quad (2)$$

$$E_1 = \frac{(L - \Delta l) \cdot \Delta k'}{\Delta l \cdot q} \quad (3)$$

* Da hier nur die relativen Unterschiede des Elastizitätsmoduls im Kontraktions- und Ruhezustand interessieren, nicht die absoluten Größen, werden die bei „endlichen Dehnungen“ (O. Frank⁵, Ranke¹⁰) auftretenden Formänderungen nicht berücksichtigt.

Im zweiten Fall, in dem sich beide Muskeln kontrahieren sollen, ist die Längenänderung doppelt so groß wie im ersten, also gleich $2 \Delta l$. Dann ist:

$$E_2 = \frac{(L - 2 \Delta l) \cdot \Delta k}{2 \Delta l \cdot q} \quad (4)$$

Wenn wir annehmen, daß der Elastizitätsmodul durch die Kontraktion nicht beeinflußt wird, so muß er in beiden Fällen gleich und unabhängig davon sein, ob ein oder zwei Muskeln sich an der Kontraktion beteiligen. Es muß dann sein:

$$\frac{(L - \Delta l) \cdot \Delta k'}{\Delta l \cdot q} = \frac{(L - 2 \Delta l) \cdot \Delta k}{2 \Delta l \cdot q} \quad (5)$$

Ist die Längenänderung Δl sehr klein gegenüber der Länge L , so ist:

$$\Delta k' = \frac{\Delta k}{2} \quad (6)$$

Bekanntlich folgt der Muskel dem *Hookeschen* Gesetz nicht. Im Bereich großer Ausgangslasten zeigt aber die Dehnungskurve einen annähernd linearen Verlauf. Für kleine Längenänderungen kann dann das *Hookesche* Gesetz Anwendung finden. Wenn der Elastizitätsmodul sich bei der Kontraktion ändert, dürfen jedoch nicht die Kraftanstiege Δk und $\Delta k'$, sondern nur die in beiden Fällen erreichten Gesamtspannungen miteinander verglichen werden. Kontrahiert sich nämlich der Muskel unter Änderung seiner Dehnbarkeit, so muß sich seine Spannung mit der gegebenen Länge L aufs neue ins Gleichgewicht setzen. Ist die Ausgangslast gleich k_r , so sind die Gesamtspannungen im ersten Fall:

$$\begin{aligned} \frac{k'}{q} &= \frac{k_r}{q} + \frac{\Delta k'}{q}; \\ k' &= k_r + \Delta k'. \end{aligned} \quad (7)$$

Bei gleichbleibendem Elastizitätsmodul ist nach Gl (6):

$$k' = k_r + \frac{\Delta k}{2} \quad (8)$$

In den Gesamtspannungen der Gl (7) und (8) sind sowohl statische als auch dynamischen Komponenten enthalten. Für die elastische Momentanwirkung sind jedoch nur die gemessenen Kraftänderungen Δk und $\Delta k'$ maßgebend. Soll das Verhalten der statischen Elastizität geprüft werden, so muß der dynamische Anteil, d. h. Δk und $\Delta k'$, sehr klein gehalten, k_r aber sehr groß gewählt werden. Für große Ausgangslasten ist es daher möglich, durch die

Messung der jeweils erreichten Gesamtspannungen die Frage zu entscheiden, ob die Dehnbarkeit des Muskels sich während seiner Tätigkeit ändert. Hierzu müssen die experimentell gefundenen Werte k'_e nach Gl (7) mit den konstruierten Werten k'_k nach Gl (8) verglichen werden. Ist k'_e im Durchschnitt größer oder kleiner als k'_k , so darf auf eine Abnahme oder Zunahme des Elastizitätsmoduls im Zustand der Kontraktion geschlossen werden.

Methodik

Die beiden m. sartorii eines Frosches (*rana temporaria* und *esculenta*) wurden mit einem Seidenfaden an ihren proximalen Enden miteinander verbunden. Das eine Ende des Doppelmuskels wurde an einem Spannungshebel mit Blattfeder (Eigenfrequenz 100 Hertz, Empfindlichkeit : 1 cm Ausschlag = 3,00 g bei einem optischen Hebelarm von 150 cm) befestigt, das andere Ende war in einem Schraubengang von 1 mm Steighöhe eingespannt. Eine Mikrometerschraube erlaubte die Dehnung des Doppelmuskels um bestimmte Beträge Δl . Beide Muskeln waren mit Elektrodenpaaren versehen, die im Sekundärkreis eines Induktoriums parallel zu einander geschaltet waren. Die Reize erfolgten durch übermaximale Einzelöffnungsinduktionsschläge, die automatisch auslösbar waren. Die Ausschläge wurden photographisch mit einem zentralen Kymographion nach O. Frank⁴ registriert. Die Versuche wurden in den Sommermonaten 1949 durchgeführt.

Gang der Versuche: a) Vor dem eigentlichen Versuch wird der Muskel mehrmals kräftigen Dehnungen und Wiederentdehnungen unterzogen, bis die Dehnungskurve nicht mehr wandert, d. h. einen annähernd konstanten Nullpunkt ohne irreversible Verlängerung nach erneuten Dehnungen zeigt.

b) Die Spannungsänderungen werden registriert, die bei Längenänderungen des ruhenden Doppelmuskels um je 1,0 mm auftreten. Zwischen jeder Aufnahme wird längere Zeit gewartet, bis die elastischen Momentanwirkungen abgeklungen sind und der Ausschlag des Spannungshebels sich auf annähernd konstanter Höhe hält.

c) Nacheinander werden die Kraftanstiege des Doppelmuskels registriert, wenn ein Einzelmuskel, dann beide Muskeln zugleich und schließlich der andere Einzelmuskel allein gereizt wird. Die Aufnahmen werden für verschiedene Ausgangslasten durchgeführt und im Lauf der Ermüdung wiederholt.

d) Die erhaltenen Werte werden in einem Längenspannungsdiagramm eingetragen und die Dehnungskurve des ruhenden Muskels und die Kurve der isometrischen Maxima M_i bestimmt (Abb. 2). Die Lage der experimentellen Maxima M_a bei Kontraktion eines Muskels wird im Diagramm ermittelt. Sind die Ausschläge der beiden Einzelmuskeln nicht völlig gleich, so wird $\Delta k'$ aus dem Mittel der beiden Ausschläge errechnet. Alle Werte $\Delta k'$, $\frac{\Delta k}{2}$, k_r werden für große Ausgangslasten, in deren Bereich die Ruhedehnungskurve annähernd linear verläuft, tabellarisch zusammengestellt und aus ihnen k'_e und k'_k berechnet. Für kleine Ausgangslasten und nicht lineare Dehnungsbereiche wird k'_k auf folgende Weise konstruiert (Abb. 2): von einem Ausgangspunkt R wird der Kraftanstieg Δk des isometrisch sich kontrahierenden Doppelmuskels abgetragen und Maximum M_i bestimmt, von diesem zum Punkt R' die Abszisse $M_i R'$ gezogen, die bei Annahme gleich bleibender Dehnbarkeit einer hypothetischen Verlängerung $2\Delta l$ des kontrahierten Doppelmuskels von der Länge L entspricht. Die Verlängerung des kontrahierten Einzelmuskels ist dann gleich Δl ; sie wird als Abstand der Ruhedehnungskurve von der Ordinate RM_i eingezeichnet. Der gefundene Punkt M_k ist das gesuchte Maximum, $RM_k = \Delta k'_k$ und $k'_k = k_r + \Delta k'_k$. Der Punkt M_e in Abb. 2 ist das entsprechende experimentelle Maximum; folglich ist $RM_a = \Delta k'_e$ und $k'_e = k_r + \Delta k'_e$.

Ergebnisse

Abb. 3 zeigt das Beispiel einer Originalkurve. Tabelle I gibt eine Aufstellung aller experimentell gefundenen Werte k'_e und der entsprechenden konstruierten Werte k'_k für große Ausgangslasten, bei denen Gl (6) und Gl

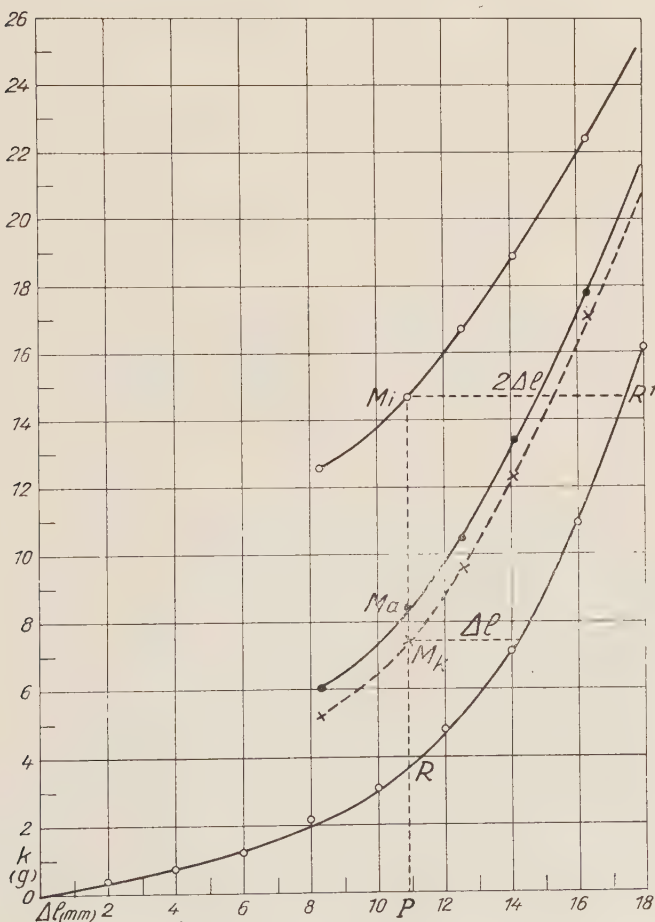


Abb. 2. Längenspannungsdiagramm des Doppelmuskels. Ruhedeckungskurve mit Punkten R und R' , Kurve der isometrischen Maxima M_i , Kurven der Maxima M_k (theoretisch) und der Maxima M_a (experimentell).

(8) zutreffen. Die Bedingung der Gl (6), daß Δl sehr klein ist gegenüber L , ist in allen Fällen erfüllt. Beispiel Versuch Nr. 4: $L = 7,0$ cm, $\Delta l = 0,2$ cm;

dann ist in Gl (5) $\frac{L - 2 \Delta l}{L - \Delta l} = 0,97$. $\Delta k'$ ist daher theoretisch etwas kleiner

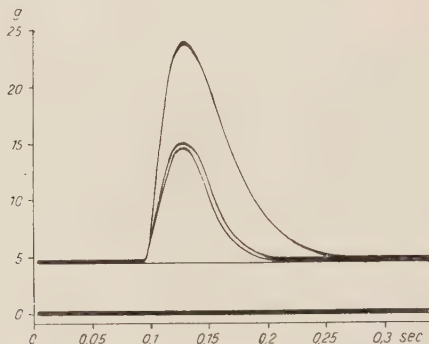


Abb. 3. Originalkurve. Ausgangslast $k_r = 4,4$ g; obere Kurve: Ausschlag des Doppelmuskels bei Zuckung beider Muskeln $\Delta k = 19,3$ g; untere Kurven: Ausschläge bei Zuckung eines Muskels $\Delta k' = 10,5$ g; $k'_e = 14,9$ g, $k'_k = 14,05$ g, $Q = 0,94$.

als $\frac{\Delta k}{2}$. Im Vergleich der Gesamtkräfte k' und k'_k fällt diese Differenz nicht ins Gewicht, wenn k_r in Gl (8) sehr groß ist.

Das Verhältnis $Q = \frac{k'_k}{k'_e}$ berechnet sich nach Tabelle 1 im Durchschnitt zu 0,97, mit einem mittleren Fehler von $\pm 0,022$. Da bei konstantem Elastizitätsmodul Q gleich 1,0 sein muß, ist die gemessene Abweichung $= -0,03$, liegt also nur wenig über dem Fehler der Messung. Daraus darf gefolgert werden, daß der Elastizitätsmodul sich während der Kontraktion nicht ändert, die Dehnbarkeit des kontrahierten Muskels also genau so groß ist wie im Ruhezustand. Da die Ausgangslasten sehr groß gewählt, die Kraftänderungen Δk und $\Delta k'$ also relativ klein sind, können die möglichen Verfälschungen der Werte k' durch dynamische Komponenten vernachlässigt werden. An der statischen Elastizität ändert sich infolge der Kontraktion nichts.

Sind die Ausgangslasten klein, so treffen die Gl (1) und Gl (4) nicht zu, da der Elastizitätsmodul des ruhenden Muskels sich auch innerhalb kleiner Dehnungsbereiche ändert. Bei Kenntnis des Verlaufs der Ruhedehnungskurve können jedoch die zu erwartenden Spannungsänderungen $\Delta k'_k$ aus dem Längenspannungsdiagramm abgelesen werden (s. Methodik). Nach Abb. 2 liegen die Kurven der theoretischen Maxima M_k unter den Kurven der ex-

perimentellen Maxima M_a . Bei geringer Vordehnung ist die Abweichung am größten; das Verhältnis Q nimmt mit fallender Ausgangslast ab (Abb. 4). Wird berücksichtigt, daß im Bereich kleiner Ausgangslasten die Änderungen

Tabelle 1

Zusammenstellung der Versuchsergebnisse

(k_r = Ausgangslast, Δk = Kraftanstieg bei Zuckung eines Muskels,

$\Delta k'$ = Kraftanstieg bei Zuckung beider Muskeln;

$$k'_e = k_r + \Delta k'; k'_k = k_r + \frac{\Delta k}{2}$$

Nr.	k_r (g)	Δk (g)	$\Delta k'$ (g)	$\frac{\Delta k}{2}$ (g)	k'_e (g)	k'_k (g)	$\frac{k'_k}{k'_e}$
1 a	14,05	9,72	5,02	4,86	19,07	18,91	0,99
b	11,82	9,42	4,45	4,71	16,25	16,53	1,02
2 a	14,90	9,42	4,71	4,71	19,61	19,61	1,00
b	13,70	10,52	5,50	5,26	19,20	18,96	0,99
3	11,25	7,05	3,73	3,53	14,98	14,78	0,99
4 a	14,75	8,97	4,97	4,49	19,72	19,24	0,97
b	11,70	10,58	6,00	5,29	17,70	16,99	0,96
c	10,19	10,48	5,75	5,24	15,94	15,43	0,97
5 a	13,70	11,71	6,84	5,86	20,54	19,56	0,95
b, c	10,62	13,70	7,35	6,85	17,97	17,47	0,97
d	8,96	13,52	7,32	6,76	16,28	15,72	0,96
6 a	14,96	10,10	5,47	5,05	20,43	20,01	0,98
b	19,70	8,35	5,05	4,18	24,75	23,88	0,96
c	18,30	9,66	5,58	4,83	23,88	23,13	0,97
d	17,88	14,12	8,42	7,06	26,30	24,94	0,95
e	17,95	10,52	5,75	5,26	23,70	23,21	0,98
f	15,10	9,89	5,23	4,95	20,33	20,05	0,98
7 a	22,80	10,92	5,92	5,46	28,72	28,26	0,98
b	19,60	12,47	6,58	6,24	26,58	25,84	0,97
8 a	10,92	6,68	4,48	3,34	15,40	14,26	0,93
b	7,90	7,60	4,57	3,80	12,47	11,70	0,94
c	4,98	7,90	4,41	3,95	9,39	8,93	0,95

der Längen L in Gl (5) relativ groß sind, so wird Q noch kleiner. Hieraus könnte auf eine Abnahme des Elastizitätsmoduls während der Kontraktion geschlossen werden. Tatsächlich sagt aber das Verhältnis Q nur etwas über die scheinbare Elastizität, nichts über die statische Dehnbarkeit aus, wenn

der dynamische Anteil an der Gesamtspannung groß ist. Ist der Vorbelastung k_p relativ klein, so wird die Gesamtspannung im wesentlichen durch die dynamisch überhöhte Kraftänderung $\Delta k'$ bestimmt. Daß die statische Elastizität

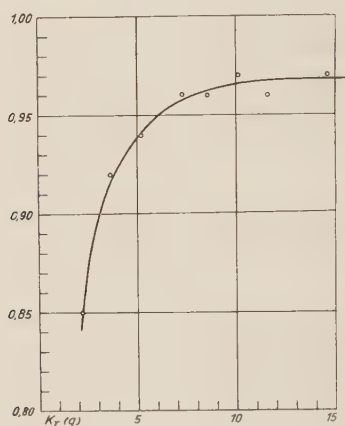


Abb. 4. Abhängigkeit des Verhältnisses Q von der Ausgangslast k_p .

der Muskelfasern sich bei niederen Belastungen grundsätzlich anders verhält als bei hohen Belastungen, ist nicht wahrscheinlich. Der Versuch, die Unterschiede zwischen den gemessenen und konstruierten Werten dynamisch zu erklären, müßte voraussetzen, daß der Anteil der inneren Reibung an dem Kraftanstieg im ersten Fall (Kontraktion *eines* Muskels) größer ist als im zweiten Fall (Kontraktion *beider* Muskeln). Die Befunde von A. V. Hill⁶, Winton¹⁷ u. a., die eine Zunahme der Viskosität im kontrahierten Muskel für erwiesen erachten, bieten hierfür keinerlei Anhaltspunkte. Deshalb sind neue Untersuchungen erforderlich, die sich vorwiegend mit der dynamischen Seite der Muskelkontraktion befassen.

Ferner wäre nicht ausgeschlossen, daß bei der passiven Dehnung des Muskels Bindegewebs- und Sehnenfasern mitbeansprucht werden, die den kontraktile Fasern parallel geschaltet sind und sich an der inneren Dehnung während der Kontraktion nicht beteiligen. Der für den elastischen Zug maßgebliche Querschnitt des kontrahierten Muskels wäre dann kleiner als im Ruhezustand und der Kraftanstieg müßte bei gleicher Längenänderung Δl vermindert sein, wenn der Elastizitätsmodul der Bindegewebsfasern groß genug ist um die Dehnbarkeit des ruhenden Muskels merklich beeinflussen zu können. Natürlich würden sich solche Unterschiede lediglich auf die aktiven Spannungsänderungen Δk , nicht auf die Ruhespannungen auswirken, die auch während der Kontraktion mit den ursprünglich auf den Muskel wirkenden äußeren Kräften im Gleichgewicht bleiben. Damit wäre zwanglos erklärt, wieso das Verhältnis Q nur dann merklich von 1,0 abweicht, wenn die Werte Δk und $\Delta k'$ groß sind im Vergleich zur Gesamtspannung.

Im übrigen zeigt Abb. 2, daß die Charakteristik der experimentellen Kurve sich nur unwesentlich von der theoretischen Kurve unterscheidet. Die Dehnbarkeit der kontrahierten Fasern ändert sich also nur insofern, als ihre Spannung im Lauf der Kontraktion ansteigt. Bezogen auf gleiche Spannung, bleibt der Elastizitätsmodul im Bereich mittlerer und starker Dehnungen unabhängig davon, ob der Muskel sich im Zustand der Ruhe oder Tätigkeit befindet.

Auf die zahlreichen unseren Befunden widersprechenden Ergebnisse früherer Arbeiten einzugehen, dürfte sich erübrigen, nachdem von *Steinhaußen*¹³, *Ernst*² und in jüngerer Zeit von *Fenn*³ auf die grundsätzlichen Fehler dieser Untersuchungen hingewiesen worden ist. *A. V. Hill*⁷ hat inzwischen seine Theorie vom „Neuen elastischen Körper“, der bei der Kontraktion entstehen solle, selbst aufgegeben. Trotzdem wird in der deutschen Literatur noch immer die Anschauung vertreten, daß die Dehnbarkeit des Muskels während der Kontraktion zunehme. Die Autoren berufen sich auf die Tatsache, daß die Gleichgewichtskurven des tätigen Muskels flacher verlaufen als die Ruhedehnungskurve. Diese Kurven haben aber nichts mit den Dehnungskurven des kontrahierten Muskels zu tun, wie aus den Versuchen von *Sulzer*¹⁴ hervorgeht.

Nach der Theorie von *Ramsey* und *Street*⁹ wirken die Kontraktionskräfte der Muskelfibrillen senkrecht zur Faserrichtung und lösen elastische Zugkräfte mit einer längs gerichteten Komponente im Sarcolemm aus. Ein vereinfachtes Modell würde also auf ein System hinauslaufen, in dem ein kontraktiles Element mit einem elastischen Element in Serie verknüpft ist. Die Ergebnisse von *Ramsey* und *Street* stehen daher nicht im Widerspruch zu der schon früher in anderem Zusammenhang beschriebenen und aus dem Längenspannungsdiagramm abgeleiteten „Zwei-Elemente-Theorie“¹¹. Diese Theorie setzt voraus, daß die elastischen Eigenschaften des Muskels während der Kontraktion unverändert bleiben. Den unmittelbaren Beweis hierfür hoffen wir endgültig erbracht zu haben.

Zusammenfassung

1. Mittels eines Differenzverfahrens werden an zwei hintereinander geschalteten m. sartorii des Frosches die Kraftanstiege bei Zuckung eines Muskels und bei Zuckung beider Muskeln miteinander verglichen.

2. Bei hohen Belastungen, in deren Bereich die dynamische Verfälschung der Spannungen relativ klein ist und die Dehnungskurve annähernd linear verläuft, sind die gemessenen Werte genau so groß wie diejenigen, die bei unverändertem Elastizitätsmodul zu erwarten wären. Hieraus wird geschlossen, daß der Elastizitätsmodul sich während der Kontraktion nicht ändert.

3. Bei niedrigen Belastungen und hohen aktiv entwickelten Spannungen ergeben sich Werte im Sinn einer Abnahme des Elastizitätsmoduls, die auf Änderungen der Scheinelastizität zurückgeführt werden.

Literatur

- 1 Bethe A., Naturw. 18, 67 (1930) — 2 Ernst E. und Sc. Preis. Z. Biol. 96, 185 (1935) — 3 Fenn W. O., Höbers Physical Chemistry of Cells and Tissues 1945, 465 — 4 Frank O., Z. Biol. Techn. 1, 105 (1908) — 5 Frank O., Z. Biol. 71, 255 (1920) — 6 Gasser H. S. und A. V. Hill, Proc. roy. soc. 96, 398 (1929) — 7 Hill A. V., Proc. roy. soc. 843, 136 (1938) — 8 Kaiser K., Z. Biol. 38, 15 (1899) — 9 Ramsey R. W. und S. Street, J. cell. comp. Physiol. 15, 11 (1940) — 10 Ranke O. F., Z. Biol. 57, 377 (1928) — 11 Reichel H., Z. Biol. 97, 429 (1936); Z. Biol. 101, 374 (1942) — 12 Schoepfle G. M. und A. S. Gilson, J. cell. comp. Physiol. 27, 105 (1946) — 13 Steinhausen W., Pflüg. Arch. 212, 31 (1926) — 14 Sulzer R., Z. Biol. 30, 13 (1930) — 15 Weber E., R. Wagners Handwörterbuch der Physiologie 3, 110 (1846) — 16 Weber H. H., Kollidz. 96, 269 (1941) — 17 Winton F. R., J. Physiol. 88, 492 (1937); J. Physiol. 69, 393 (1930) — 18 Wöhlisch E., Naturwiss. 26, 305 (1940)

SOBOTTA

Atlas der deskriptiven Anatomie des Menschen

Von Prof. Dr. Joh. Sobotta †, Bonn

1. Teil:

Regionen, Knochen, Bänder, Gelenke und Muskeln des menschlichen Körpers

Zwölfte Auflage. Mit 180 farbigen und 183 schwarzen Abbildungen auf Tafeln, sowie 43 zum Teil farbigen Figuren im Text. XVI, 322 Seiten. gr. 8°. Halbleinen DM. 36.—

2. Teil:

Die sogenannten Eingeweide des Menschen einschließlich des Herzens

Elfte Auflage. Mit 110 farbigen und 102 schwarzen Abbildungen auf Tafeln sowie 31 zum Teil farbigen Figuren im Text. XII, 226 Seiten. gr. 8°. Halbleinen DM 30.—

3. Teil:

Das Gefäßsystem, das Nervensystem und die Sinnesorgane des Menschen

Nebst einem Anhang: Das Lymphsystem des Menschen

10. Auflage. Mit 164 farbigen und 142 schwarzen Abbildungen auf Tafeln sowie 67 zum Teil farbigen Figuren im Text. XIV, 390 Seiten. gr. 8°. Halbleinen DM 34.—

Mit dem Erscheinen von Teil 3 liegt der „Sobotta“ in neuer Auflage wieder vollständig vor. Seine besondere Geltung in der internationalen Literatur und seine weite Verbreitung beruhen auf dem hervorragenden Bildmaterial und auf der jeweils sehr geschickten Kombinierung von Tafel und Text.

Zu beziehen durch die Buchhandlungen

LENZ

Ernährung und Konstitution

Von Dr. med. Widukind Lenz, Göttingen
VIII, 246 Seiten. 8°. 1949. Halbleinen DM 15.—

Auf Grund eingehender Studien stellt der Verfasser die Hypothese auf, daß die Ernährungsweise der modernen zivilisierten Menschheit zu einer Funktionssteigerung der wachstumsfördernden Hormondrüsen geführt hat. Von besonderem Interesse sind die praktischen Folgerungen, die er für die Bekämpfung der verschiedensten Krankheiten aus dieser Erkenntnis ableitet.

MÜLLER-WÖHLISCH

Über den Schlaf

Studien über Ermüdung, Schlaf und Traum, über Erholung,
über Schlafstörungen und deren Behandlung

Von Prof. Dr. Ludwig Robert Müller, Erlangen. Zweite Auflage.

Mit Beiträgen zur Physiologie und Pharmakologie des Schlafes von Prof. Dr. E. Wöhlisch, Würzburg. Mit 23 Abbildungen. VIII, 180 Seiten. 8°. 1948. Kartoniert DM 8.80

Das Buch, bereits in 2. Auflage erschienen, faßt die Fragen und Probleme über den Schlaf zusammen und entwickelt dabei neue Theorien über den Schlaf, die von Prof. Wöhlisch durch seine theoretisch-physiologischen Arbeiten ergänzt und fortentwickelt werden. Ein dritter Teil des Buches über den Traum behandelt neben einer gesamtphysiologischen Betrachtungsweise die Pathologie der Träume. Den Abschluß bilden therapeutische Folgerungen. Der Monographie wird in der Weltliteratur eine in vieler Hinsicht einzigartige Stellung zugesprochen.

Zu beziehen durch die Buchhandlungen

URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN UND BERLIN